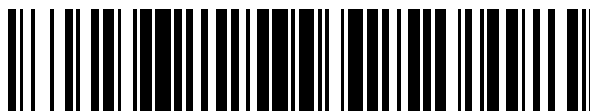


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 974**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 295/135</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 295/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 295/125</b>	(2006.01)		
<b>C07D 295/13</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2016 PCT/EP2016/001310**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2017 WO17016669**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2016 E 16744666 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 3328853**

54 Título: **Derivados de amida sustituida que tienen actividad multimodal contra el dolor**

30 Prioridad:

**29.07.2015 EP 15382390**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**18.05.2020**

73 Titular/es:

**ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A. (100.0%)  
Passeig de la Zona Franca, 109, 4ª Planta  
08038 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**GARCIA-LOPEZ, MONICA;  
ALMANSA-ROSALES, CARMEN;  
LLORENTE-FERNANDEZ, ANA, VIRGINIA;  
GARRIGA-SANAHUJA, LOURDES y  
CHRISTMANN, UTE**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 760 974 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de amida sustituida que tienen actividad multimodal contra el dolor

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de amida sustituida que tienen actividad farmacológica dual tanto hacia el receptor sigma ( $\sigma$ ) como hacia el receptor opioide  $\mu$  (MOR o receptor opioide mu), a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en terapia, en particular para el tratamiento del dolor.

10

**Antecedentes de la invención**

El control adecuado del dolor constituye un reto importante, debido a que los tratamientos disponibles en la actualidad en muchos casos proporcionan únicamente mejoras moderadas, lo cual hace que muchos pacientes no experimenten alivio [Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet* 377, 2226-2235 (2011)]. El dolor afecta a una gran proporción de la población con una prevalencia estimada de aproximadamente un 20% y su incidencia, en particular en el caso del dolor crónico, es cada vez mayor debido al envejecimiento de la población. Además, el dolor está claramente relacionado con enfermedades concomitantes, tales como la depresión, la ansiedad y el insomnio, las cuales producen pérdidas asociadas con la productividad y cargas socioeconómicas importantes [Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 11, 770 (2011)]. Terapias contra el dolor existentes incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agonistas opioides, bloqueadores de los canales de calcio y antidepresivos, pero distan mucho de ser idóneas en lo que respecta a su índice de seguridad. Todas ellas presentan una eficacia limitada y diversos efectos secundarios que imposibilitan su uso, especialmente en los estados crónicos.

25

Tal como se ha mencionado anteriormente, se dispone de pocas clases de terapias para el tratamiento del dolor y los opioides se encuentran entre los más eficaces, especialmente a la hora de tratar estados de dolor intenso. Actúan a través de tres tipos diferentes de receptores opioides ( $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\gamma$ ), los cuales son receptores acoplados a proteínas G transmembrana (GPCR, por sus siglas en inglés). No obstante, la principal acción analgésica se atribuye a la activación del receptor opioide  $\mu$  (MOR). Sin embargo, la administración general de agonistas de MOR está limitada debido a sus importantes efectos secundarios, tales como estreñimiento, depresión respiratoria, tolerancia, emesis y dependencia física [Meldrum, M.L. (Ed.). *Opioids and Pain Relief: A Historical Perspective*. Progress in Pain Research and Management, Vol 25. IASP Press, Seattle, 2003]. Además, los agonistas de MOR no son idóneos para tratar el dolor crónico según indica la efectividad reducida de la morfina contra afecciones de dolor crónico. Esto ha sido demostrado especialmente para las afecciones de dolor crónico de origen neuropático o inflamatorio, en comparación con su elevada potencia contra el dolor agudo. El descubrimiento de que el dolor crónico puede provocar una reducción de MOR puede ofrecer una base molecular para la relativa carencia de eficacia de la morfina en los casos de tratamiento a largo plazo [Dickenson, A.H., Suzuki, R. *Opioids in neuropathic pain: Clues from animal studies*. *Eur J Pain* 9, 113-6 (2005)]. Es más, el tratamiento prolongado con morfina puede provocar tolerancia a sus efectos analgésicos, muy probablemente debido a la reducción de MOR inducida por el tratamiento, su internalización y otros mecanismos reguladores. Como consecuencia de esto, el tratamiento a largo plazo puede generar incrementos sustanciales de la dosis con el fin de mantener un alivio del dolor satisfactorio desde un punto de vista clínico, pero el estrecho margen terapéutico de los agonistas de MOR al final da como resultado efectos secundarios inaceptables y un cumplimiento bajo por parte del paciente.

45

El receptor sigma-1 ( $\sigma_1$ ) se descubrió hace 35 años y al principio se asignó a un subtipo nuevo de la familia de opioides, pero posteriormente y basándose en los estudios de los enantiómeros de SKF-10,047, se estableció su naturaleza independiente. El primer vínculo del receptor  $\sigma_1$  con la analgesia fue establecido por Chien y Pasternak [Chien CC, Pasternak GW. Sigma antagonists potentiate opioid analgesia in rats. *Neurosci. Lett.* 190, 137-9 (1995)], quienes lo describieron como un sistema antiopioide endógeno, basándose en el descubrimiento de que los agonistas del receptor  $\sigma_1$  contrarrestaban la analgesia mediada por el receptor opioide, mientras que los antagonistas del receptor  $\sigma_1$ , tales como el haloperidol, la fomentaban.

50

Muchas pruebas preclínicas adicionales han indicado que el receptor  $\sigma_1$  desempeña una función clara en el tratamiento del dolor [Zamanillo D, Romero L, Merlos M, Vela JM. Sigma 1 receptor: A new therapeutic target for pain. *Eur. J. Pharmacol.* 716, 78-93 (2013)]. El desarrollo de ratones con el receptor  $\sigma_1$  desactivado, los cuales no muestran ningún fenotipo obvio y perciben estímulos sensoriales de forma normal, fue un hito clave en esta labor. Se observó que en las afecciones fisiológicas las respuestas de los ratones con el receptor  $\sigma_1$  desactivado a estímulos mecánicos y térmicos no se podían diferenciar de las de los ratones genéticamente intactos pero se demostró que presentaban una resistencia mucho mayor a desarrollar comportamientos debidos al dolor que los ratones genéticamente intactos cuando se tenía en cuenta la hipersensibilidad. Por consiguiente, en los ratones con el receptor  $\sigma_1$  desactivado, la capsaicina no indujo hipersensibilidad mecánica, se redujeron ambas fases del dolor inducido por formalina y se atenuaron fuertemente la hipersensibilidad al frío y mecánica tras la ligadura parcial del nervio ciático o tras el tratamiento con paclitaxel, que son modelos de dolor neuropático. Muchas de estas acciones se confirmaron usando antagonistas del receptor  $\sigma_1$  y propiciaron la promoción de un compuesto, S1RA, a ensayos clínicos para el tratamiento

65

de diferentes estados de dolor. El compuesto S1RA ejerció una reducción sustancial del dolor neuropático y del estado anhedónico tras una lesión nerviosa (es decir, afecciones de dolor neuropático) y, tal como se ha demostrado en un modelo de autoadministración instrumental, los ratones con lesiones nerviosas, pero que no eran ratones sometidos a una intervención simulada, adquirieron la respuesta instrumental para obtenerlo (supuestamente para conseguir aliviar el dolor), lo cual indica que el antagonismo del receptor  $\sigma_1$  alivia el dolor neuropático y también hace frente a algunas enfermedades concomitantes (es decir, la anhedonia, un síntoma fundamental de la depresión) relacionadas con estados de dolor.

El dolor es de naturaleza multimodal, debido a que en casi todos los estados de dolor participan diversos mediadores, vías de señalización y mecanismos moleculares. Por consiguiente, las terapias monomodales no consiguen proporcionar un alivio completo del dolor. En la actualidad, la combinación de las terapias existentes es una práctica clínica habitual y se están realizando numerosos esfuerzos centrados en evaluar la mejor combinación de fármacos disponibles en estudios clínicos [Mao J, Gold MS, Backonja M. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. *J. Pain* 12, 157-166 (2011)]. Por consiguiente, se necesitan con urgencia agentes terapéuticos innovadores para satisfacer esta necesidad médica no cubierta.

Tal como se ha mencionado previamente, los opioides se encuentran entre los analgésicos más potentes pero también son responsables de diversos efectos secundarios, los cuales limitan considerablemente su uso.

Por lo tanto, aún sigue siendo necesario descubrir compuestos que presenten una actividad farmacológica mejorada o alternativa en el tratamiento del dolor, que ambos sean eficaces y presenten la selectividad deseada, y que tengan unas propiedades de "accesibilidad farmacológica" satisfactorias, es decir, unas propiedades farmacéuticas satisfactorias relacionadas con la administración, la distribución, el metabolismo y la excreción.

Así pues, el problema técnico se puede formular por lo tanto como el descubrimiento de compuestos que presenten una actividad farmacológica mejorada o alternativa en el tratamiento del dolor.

En vista de los resultados existentes de las terapias y prácticas clínicas disponibles en la actualidad, la presente invención ofrece una solución combinando en un solo compuesto la unión a dos receptores diferentes relevantes para el tratamiento del dolor. Esto se logró principalmente proporcionando los compuestos de acuerdo con la invención que se unen tanto al receptor opioide  $\mu$  como al receptor  $\sigma_1$ .

El documento WO2015/092009 se refiere a compuestos de piperazina que tienen actividad farmacológica dual hacia tanto el receptor sigma ( $\sigma$ ) como el receptor opioide- $\mu$ .

Los documentos WO2015/091988 y WO2015/091039 se refieren a compuestos de piperidina que tienen actividad farmacológica dual hacia tanto el receptor sigma ( $\sigma$ ) como el receptor opioide- $\mu$ .

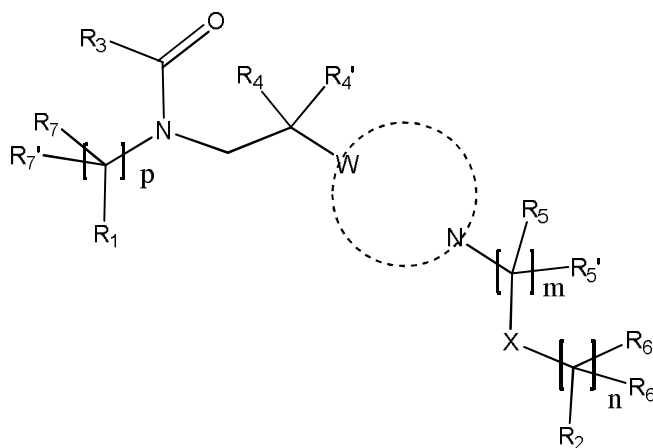
### Sumario de la invención

En esta invención se identificó una familia de derivados de amida sustituida estructuralmente distintos que tienen una actividad farmacológica dual hacia tanto el receptor sigma ( $\sigma$ ) como el receptor opioide  $\mu$ , resolviendo así el problema descrito previamente de identificar tratamientos para el dolor alternativos o mejorados al proporcionar tales compuestos duales.

La invención se refiere en un aspecto a un compuesto con actividad dual que se une al receptor  $\sigma_1$  y al receptor opioide  $\mu$  para su uso en el tratamiento del dolor.

Debido a que esta invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos químicamente relacionados que actúen como ligandos duales del receptor  $\sigma_1$  y el receptor opioide  $\mu$ , es una realización muy preferida si el compuesto tiene una unión expresada como  $K_i$  que es preferentemente  $< 1000$  nM para ambos receptores, más preferentemente  $< 500$  nM, incluso más preferentemente  $< 100$  nM.

La invención se refiere en un aspecto principal a un compuesto de fórmula general (I),



(I)

5 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4'</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>5'</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>6'</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>7'</sub>, X, W, m, n y p son tal como se definen más adelante en la descripción detallada.

Un objeto adicional de la invención se refiere a los procesos para la preparación de compuestos de la fórmula general (I).

10 Aun otro objeto adicional de la invención se refiere al uso de compuestos intermediarios para la preparación de un compuesto de la fórmula general (I).

15 También es un objeto de la invención una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I).

Finalmente, es un objeto de la invención el compuesto de fórmula general (I) para su uso como un medicamento y más particularmente para el tratamiento del dolor y de las afecciones relacionadas con el dolor.

## 20 Descripción detallada de la invención

La invención se dirige a una familia de derivados de amida sustituida estructuralmente distintos que tienen una actividad farmacológica dual hacia tanto el receptor sigma ( $\sigma$ ) como el receptor opioide  $\mu$ .

25 La invención en un aspecto se dirige a un compuesto que tiene una actividad dual de unión al receptor  $\sigma$ 1 y el receptor opioide  $\mu$  para su uso en el tratamiento del dolor.

Debido a que esta invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos químicamente relacionados que actúen como ligandos duales del receptor  $\sigma$ 1 y el receptor opioide  $\mu$ , es una realización preferida si el compuesto tiene una unión expresada como K<sub>i</sub> que es preferentemente < 1000 nM para ambos receptores, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

30 El solicitante ha descubierto sorprendentemente que el problema en el que se basa la presente invención se puede resolver usando una estrategia analgésica equilibrada multimodal que combina dos actividades sinérgicas diferentes en un único fármaco (es decir, ligandos duales que son bifuncionales y se unen al receptor opioide  $\mu$  y al receptor  $\sigma$ 1), de este modo se incrementa la analgesia opioide a través de la activación de  $\sigma$ 1 sin incrementar los efectos secundarios no deseables. Esto respalda el valor terapéutico de un compuesto dual MOR/receptor  $\sigma$ 1 con el cual el componente de unión al receptor  $\sigma$ 1 actúa como adyuvante intrínseco del componente de unión al MOR.

40 Esta solución ofrecía la ventaja de que los dos mecanismos se complementan entre sí con el fin de tratar el dolor y el dolor crónico usando dosis necesarias menores y mejor toleradas basándose en la potenciación de la analgesia pero evitando los eventos adversos de los agonistas del receptor opioide  $\mu$ .

45 Un compuesto dual que tienen unión a tanto el receptor opioide  $\mu$  como el receptor  $\sigma$ 1 muestra un potencial terapéutico muy valioso al lograr una extraordinaria analgesia (mejorada con respecto a la potencia de un componente opioide solo) con un perfil de efectos secundarios reducido (mayor margen de seguridad en comparación con el del componente opioide solo) en comparación con las terapias opioides existentes.

50 Convenientemente, los componentes duales de acuerdo con la presente invención presentarían además una o más de las siguientes funcionalidades: antagonismo del receptor  $\sigma$ 1 y agonismo del receptor opioide  $\mu$ . Cabe destacar, sin

embargo, que ambas funcionalidades de “antagonismo” y “agonismo” también se subdividen según su efecto en subfuncionalidades como agonismo parcial o agonismo inverso. Por consiguiente, las funcionalidades del compuesto dual se deben tener en cuenta dentro de un margen relativamente amplio.

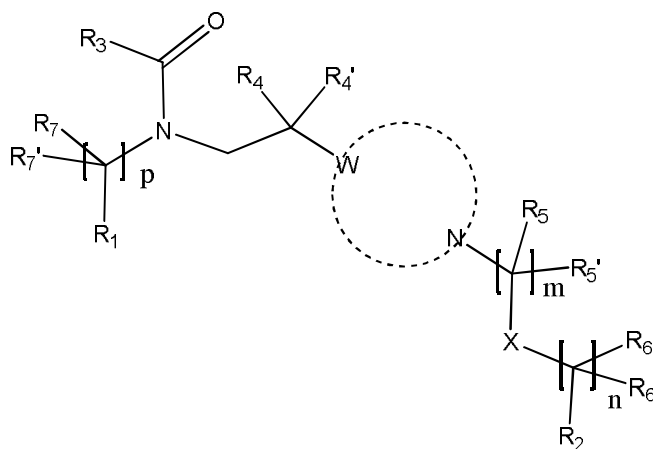
5 Un antagonista bloquea o reduce las respuestas mediadas por los agonistas. Las subfuncionalidades conocidas son antagonistas neutros o agonistas inversos.

Un agonista incrementa la actividad del receptor por encima de su nivel basal. Las subfuncionalidades conocidas son agonistas totales o agonistas parciales.

10 Además, los dos mecanismos se complementan entre sí ya que los agonistas de MOR tan solo son marginalmente eficaces en el tratamiento del dolor neuropático, mientras que los antagonistas del receptor  $\sigma_1$  presentan efectos excepcionales en modelos de dolor neuropático preclínicos. Así pues, el componente del receptor  $\sigma_1$  aporta acciones analgésicas únicas en el dolor resistente a opioides. Por último, la estrategia dual presenta ventajas claras frente a los agonistas de MOR en el tratamiento del dolor crónico, ya que se necesitarían dosis menores y mejor toleradas basándose en la potenciación de la analgesia pero no de los eventos adversos de los agonistas de MOR.

20 Una ventaja adicional del uso de ligandos múltiples diseñados es que existe un menor riesgo de que se produzcan interacciones entre diferentes fármacos en comparación con los cócteles o fármacos multicomponente, lo cual supone que la farmacocinética sea más simple y que se produzca menos variabilidad entre los pacientes. Además, esta estrategia puede mejorar el cumplimiento por parte del paciente y aumentar la aplicación terapéutica en lo que respecta a los fármacos monomecanísticos, ya que hace frente a etiologías más complejas. También se contempla como un modo para mejorar el producto de I+D obtenido usando la estrategia de “un fármaco-una diana”, que ha sido cuestionada durante los últimos años [Bornot A, Bauer U, Brown A, Firth M, Hellawell C, Engkvist O. Systematic Exploration of Dual-Acting Modulators from a Combined Medicinal Chemistry and Biology Perspective. *J. Med. Chem.*, 56, 1197-1210 (2013)].

En un aspecto particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



(I)

donde

m es 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

W es nitrógeno o carbono;

X es un enlace,  $-C(R_xR_x)-$ ,  $C=O$ ,  $-C(O)O-$  u  $-O-$ ;

en donde  $R_x$  se selecciona de halógeno,  $-OR_{15}$ , alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;


$R_x$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

R<sub>15</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

5 R<sub>1</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclo sustituido o no sustituido;

10 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclo en R<sub>1</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -R<sub>11</sub>, -OR<sub>11</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>11</sub>R<sub>11''</sub>, NR<sub>11</sub>C(O)R<sub>11'</sub>, -NR<sub>11</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>11'</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>11'</sub>, -NR<sub>11</sub>C(O)NR<sub>11'</sub>R<sub>11''</sub>, -SR<sub>11</sub>, -S(O)R<sub>11</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR<sub>11</sub>, -C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>11'</sub>, -NR<sub>11</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>11'</sub>R<sub>11''</sub> y C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OR<sub>11</sub>;

adicionalmente, el cicloalquilo o heterociclo no aromático en R<sub>1</sub>, si está sustituido, también puede estar

15 sustituido por  o =O;

en donde el alquilo, alqueno o alquino en R<sub>1</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de -OR<sub>11</sub>, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR<sub>11</sub>, -S(O)R<sub>11</sub> y -S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>;


20 donde R<sub>11</sub>, R<sub>11'</sub> y R<sub>11''</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> no sustituido;

y donde R<sub>11'''</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc;

25 R<sub>2</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclo sustituido o no sustituido,

30 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclo en R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -R<sub>12</sub>, -OR<sub>12</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>12</sub>R<sub>12''</sub>, NR<sub>12</sub>C(O)R<sub>12'</sub>, -NR<sub>12</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>12'</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>12'</sub>, -NR<sub>12</sub>C(O)NR<sub>12'</sub>R<sub>12''</sub>, -SR<sub>12</sub>, -S(O)R<sub>12</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR<sub>12</sub>, -C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>12'</sub>, -NR<sub>12</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>12'</sub>R<sub>12''</sub> y C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OR<sub>12</sub>;

adicionalmente, el cicloalquilo o heterociclo no aromático en R<sub>2</sub>, si está sustituido, también puede estar

35 sustituido por  o =O;

donde el alquilo, alqueno o alquino en R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de -OR<sub>12</sub>, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR<sub>12</sub>, -S(O)R<sub>12</sub> y -S(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>;

40 en donde R<sub>12</sub>, R<sub>12'</sub> y R<sub>12''</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> no sustituido;

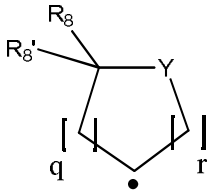
y donde R<sub>12'''</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc;

45 R<sub>3</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, -NR<sub>9</sub>R<sub>9'</sub> y -CH<sub>2</sub>OR<sub>9</sub>;

50 en donde R<sub>9</sub> y R<sub>9'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclo sustituido o no sustituido;

55 R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido,

de forma alternativa, R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un ciclo de fórmula (A)



(A) (en donde “•” marca el átomo de carbono al que  $R_4$  y  $R_4'$  están unidos):

5 donde

q es 0 o 1

r es 0, 1 o 2

10

Y es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{N}(\text{R}_y)-$ ,  $-\text{S}-$  u  $-\text{O}-$ ;

15

$R_8$  y  $R_8'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

de forma alternativa,  $R_8$  y  $R_8'$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de  $\text{C}_{3-6}$ ;

20

$R_y$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

$R_5$  y  $R_5'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquino de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido,  $-\text{CH}_2\text{OR}_{10}$  y  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$ ;

25

en donde  $R_{10}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

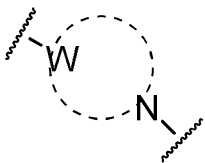
30

$R_6$  y  $R_6'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

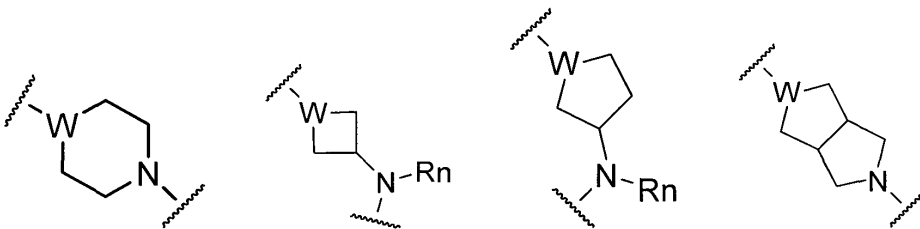
$R_7$  y  $R_7'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

35

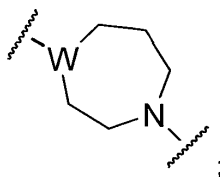
y donde



se selecciona de



40



y


5 en donde  $R_n$  se selecciona de alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido;

el alquilo, alqueniilo o alquinilo, diferente del definido en  $R_1$  o  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de  $-OR_{13}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{13}$ ,  $-S(O)R_{13}$  y  $-S(O)_2R_{13}$ ;

10 donde  $R_{13}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido;

15 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo diferente del definido en  $R_1$  o  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-R_{14}$ ,  $-OR_{14}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_{14}R_{14''}$ ,  $NR_{14}C(O)R_{14'}$ ,  $-NR_{14}S(O)_2R_{14'}$ ,  $-S(O)_2NR_{14}R_{14'}$ ,  $-NR_{14}C(O)NR_{14'}R_{14''}$ ,  $-SR_{14}$ ,  $-S(O)R_{14}$ ,  $S(O)_2R_{14}$ ,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-C(O)OR_{14}$ ,  $-C(O)NR_{14}R_{14'}$ ,  $-NR_{14}S(O)_2NR_{14'}R_{14''}$  y  $C(CH_3)_2OR_{14}$ ;

adicionalmente, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático, diferente del definido en  $R_1$  o  $R_2$ , si está sustituido, también

20 puede estar sustituido por  o  $=O$ ;

donde  $R_{14}$ ,  $R_{14'}$  y  $R_{14''}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;

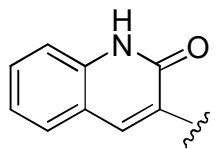
25 y donde  $R_{14''}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y  $-Boc$ ;

30 con la condición de que:

$-[CR_5R_5]_m-X-(CR_6R_6)_n-R_2$  no es metilo no sustituido;

o

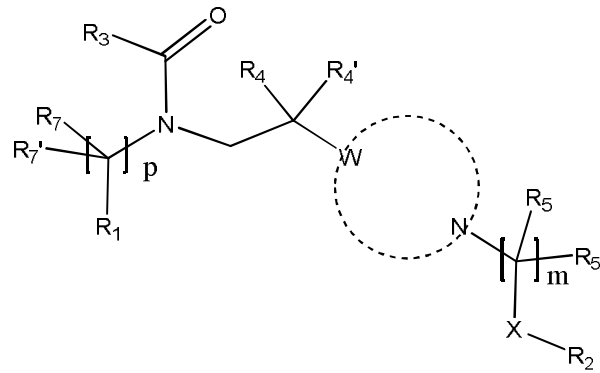
35  $R_1$  no es un compuesto no sustituido ni sustituido por un grupo  $N$ -alquilo de la siguiente fórmula:



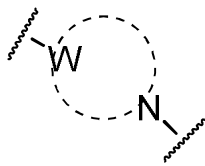
40 Estos compuestos de acuerdo con la invención se encuentran opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

45 En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto de fórmula general (I')



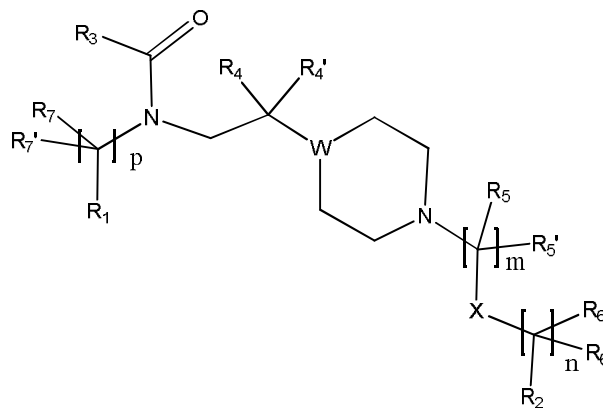


(I')



5 en donde  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_4', \text{R}_5, \text{R}_5', \text{R}_7, \text{R}_7', \text{m}, \text{p}, \text{X}$  y  $\text{W}$  son tal como se definen en la descripción.

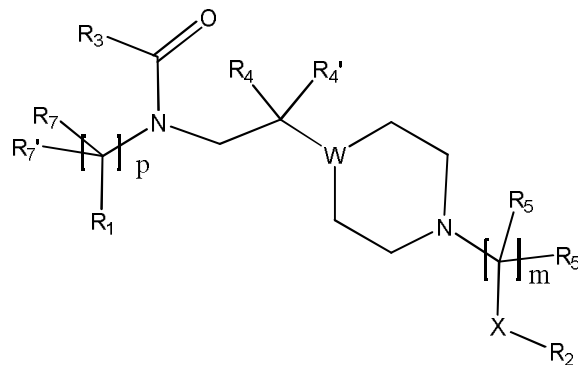
En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto de fórmula general (I<sup>2</sup>)



(I<sup>2</sup>)

10 en donde  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_4', \text{R}_5, \text{R}_5', \text{R}_6, \text{R}_6', \text{R}_7, \text{R}_7', \text{X}, \text{W}, \text{m}, \text{n}$  y  $\text{p}$  son tal como se definen en la descripción.

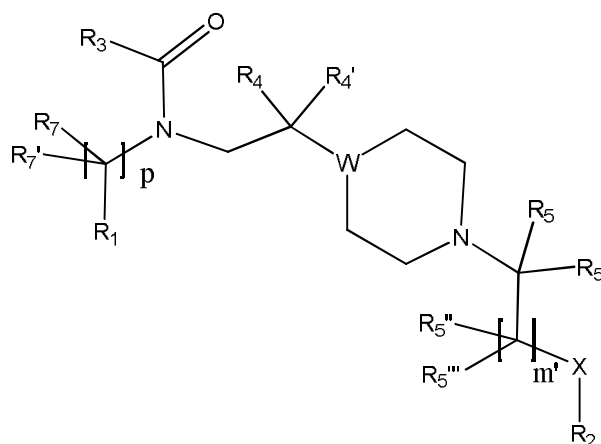
15 En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto de fórmula general (I<sup>3</sup>)



(I<sup>3</sup>)

20 en donde  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_4', \text{R}_5, \text{R}_5', \text{R}_7, \text{R}_7', \text{m}, \text{p}, \text{X}$  y  $\text{W}$  son tal como se definen en la descripción.

En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto de fórmula general (I<sup>4</sup>)

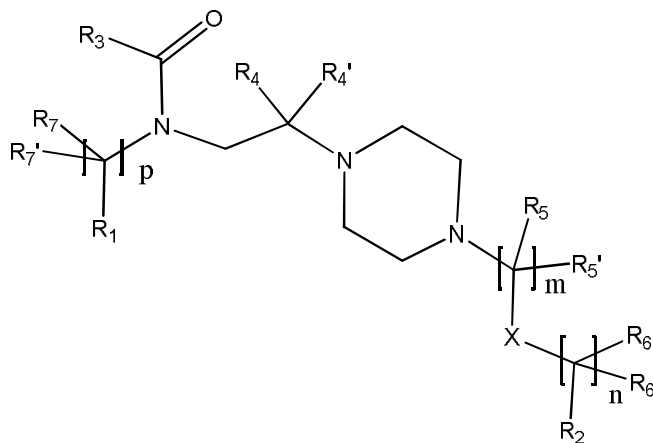


5

(I<sup>4</sup>)

10 en donde  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_4', \text{R}_5, \text{R}_5', \text{R}_7, \text{R}_7', p, X$  y  $W$  son tal como se definen en la descripción. Adicionalmente, se agregan  $m', \text{R}_5''$  y  $\text{R}_5'''$ . Esto refleja las afirmaciones que figuran más adelante en las definiciones de sustituciones en alquilo etc. o arilo etc. acerca de que "cuando diferentes radicales  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_{15}$  y  $\text{R}_x, \text{R}_y$  y  $\text{R}_n$  están presentes simultáneamente en la fórmula I pueden ser idénticos o diferentes". De esta forma esto refleja que  $\text{R}_5''$  y  $\text{R}_5'''$  son o podrían ser diferentes de  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_5'$  o no y, en consecuencia, que  $m'$  sea 0 o 1 resulta naturalmente de que  $m$  sea 1 o 2.

15 En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto de fórmula general (I<sup>5</sup>)

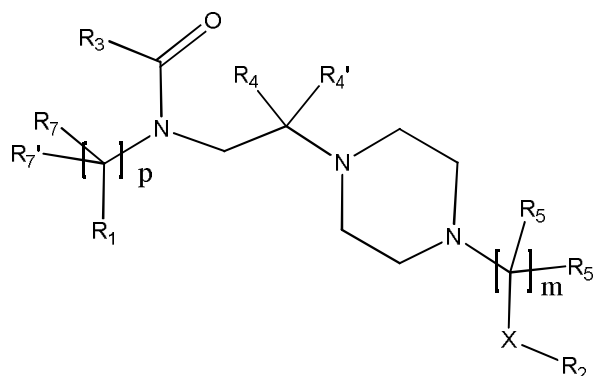


20

(I<sup>5</sup>)

en donde  $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_4', \text{R}_5, \text{R}_5', \text{R}_6, \text{R}_6', \text{R}_7, \text{R}_7', X, m, n$  y  $p$  son tal como se definen en la descripción.

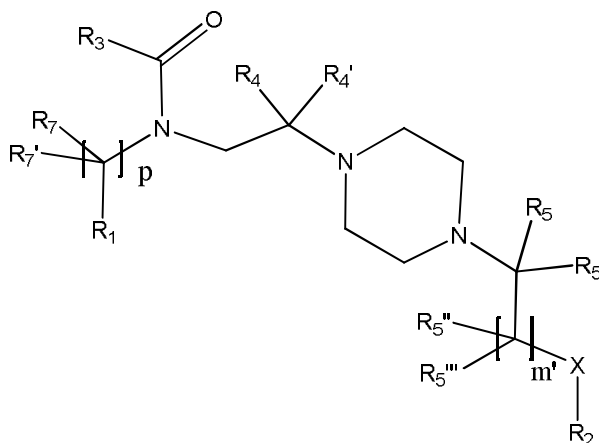
25 En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto de fórmula general (I<sup>6</sup>)



(I<sup>6</sup>)

5 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>', R<sub>5</sub>, R<sub>5</sub>', R<sub>7</sub>, R<sub>7</sub>', X, m y p son tal como se definen en la descripción.

En una realización adicional el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto de fórmula general (I<sup>7</sup>)

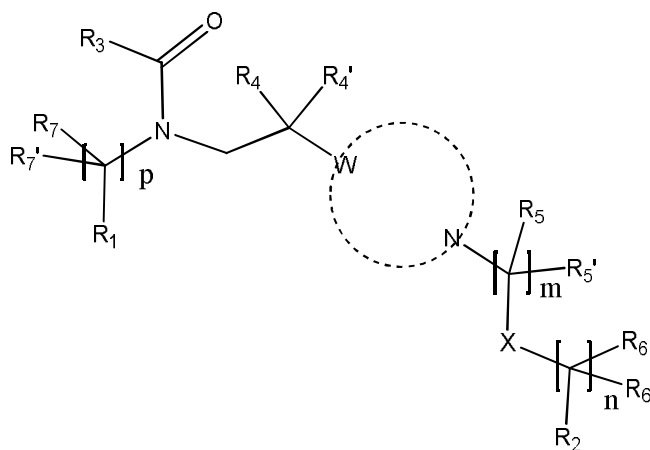


(I<sup>7</sup>)

10 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>', R<sub>5</sub>, R<sub>5</sub>', R<sub>7</sub>, R<sub>7</sub>', X y p son tal como se definen en la descripción. Adicionalmente, se agregan m', R<sub>5</sub>'' y R<sub>5</sub>'''. Esto refleja las afirmaciones que figuran más adelante en las definiciones de sustituciones en alquilo etc. o arilo etc. acerca de que "cuando diferentes radicales R<sub>1</sub> a R<sub>15</sub> y R<sub>x</sub>, R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub> y R<sub>n</sub> están presentes simultáneamente en la fórmula I pueden ser idénticos o diferentes". De esta forma esto refleja que R<sub>5</sub>'' y R<sub>5</sub>''' son o podrían ser diferentes de R<sub>5</sub> y R<sub>5</sub>' o no y, en consecuencia, que m' sea 0 o 1 resulta naturalmente de que m sea 1 o 2.

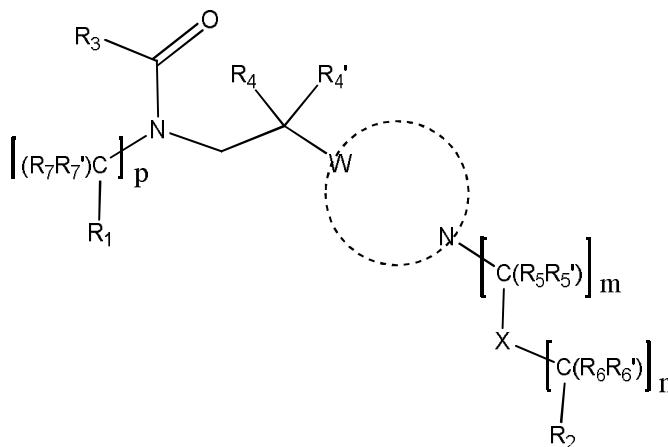
20 Para mayor claridad, todos los grupos y definiciones descritas en la presente descripción y con referencia a compuestos de fórmula general (I), también se aplican a compuestos de fórmula general (I<sup>1</sup>), (I<sup>2</sup>), (I<sup>3</sup>), (I<sup>4</sup>), (I<sup>5</sup>), (I<sup>6</sup>) o (I<sup>7</sup>) (en donde sea aplicable), ya que los compuestos de fórmula general (I<sup>1</sup>), (I<sup>2</sup>), (I<sup>3</sup>), (I<sup>4</sup>), (I<sup>5</sup>), (I<sup>6</sup>) o (I<sup>7</sup>) se incluyen dentro del alcance de una definición más abarcativa de fórmula general (I).

25 Para mayor claridad, la fórmula general de Markush (I)



(I)

5 es equivalente a



(I')

10 donde solo  $-C(R_7R_7)-$ ,  $-C(R_5R_5)-$  y  $-C(R_6R_6)-$  se incluyen entre corchetes y p, m y n significan la cantidad de veces que  $-C(R_7R_7)-$ ,  $-C(R_5R_5)-$  y  $-C(R_6R_6)-$  están repetidos, respectivamente. Lo mismo aplicaría a las fórmulas generales de Markush (I<sup>1</sup>), (I<sup>2</sup>), (I<sup>3</sup>), (I<sup>4</sup>), (I<sup>5</sup>), (I<sup>6</sup>) o (I<sup>7</sup>).

15 Además, y para mayor claridad, también debe entenderse que, naturalmente, si p, m o n son 0, entonces X, R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> todavía están presentes en fórmulas generales de Markush (I), (I<sup>1</sup>), (I<sup>2</sup>), (I<sup>3</sup>), (I<sup>4</sup>), (I<sup>5</sup>), (I<sup>6</sup>) o (I<sup>7</sup>).

20 En el contexto de esta invención, se sobreentiende que alquilo se refiere a hidrocarburos saturados lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Este término abarca, p. ej.,  $-CH_3$  y  $-CH_2-CH_3$ . En estos radicales, alquilo de C<sub>1-2</sub> representa alquilo de C1 o C2, alquilo de C<sub>1-3</sub> representa alquilo de C1, C2 o C3, alquilo de C<sub>1-4</sub> representa alquilo de C1, C2, C3 o C4, alquilo de C<sub>1-5</sub> representa alquilo de C1, C2, C3, C4 o C5, alquilo de C<sub>1-6</sub> representa alquilo de C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo de C<sub>1-7</sub> representa alquilo de C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo de C<sub>1-8</sub> representa alquilo de C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo de C<sub>1-10</sub> representa alquilo de C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10 y alquilo de C<sub>1-18</sub> representa alquilo de C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17 o C18. Los radicales alquilo son preferentemente metilo, etilo, propilo, metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimete-  
 25 tilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, si están sustituidos también  $CHF_2$ ,  $CF_3$  o  $CH_2OH$ , etc. Preferentemente, se sobreentiende que en el contexto de esta invención alquilo se refiere a un alquilo de C<sub>1-8</sub> como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo; preferentemente se refiere a un alquilo de C<sub>1-6</sub> como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo; más preferentemente se refiere a un alquilo de C<sub>1-4</sub> como metilo, etilo, propilo o butilo.

35 Se sobreentiende que alqueno se refiere a hidrocarburos insaturados lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Este término abarca grupos como, p. ej.,  $-CH=CH-CH_3$ . Los radicales alqueno son preferentemente vinilo (etenilo), alilo (2-propenilo). Preferentemente, en el contexto de esta invención alqueno se refiere a alqueno de C<sub>2-10</sub> o alqueno de C<sub>2-8</sub> como etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno u octileno; o se refiere a alqueno de C<sub>2-6</sub> como etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno; o se refiere

a alqueno de  $C_{2-4}$  como etileno, propileno o butileno.

Se sobreentiende que alquino se refiere a hidrocarburos insaturados, lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Abarca grupos tales como, p. ej.,  $-C\equiv C-CH_3$  (1-propinilo).  
 5 Preferentemente, en el contexto de esta invención alquino se refiere a alquino de  $C_{2-10}$  o alquino de  $C_{2-8}$  como etino, propino, butino, pentino, hexino, heptino u octino; o se refiere a alquino de  $C_{2-6}$  como etino, propino, butino, pentino o hexino; o se refiere a alquino de  $C_{2-4}$  como etino, propino, butino, pentino o hexino.

En relación con alquilo (también con alquilarilo, alquilheterocíclico o alquilocicloalquilo), alqueno, alquino y O-alquilo,  
 10 a menos que se defina de otra forma, el término sustituido en el contexto de esta invención se sobreentiende que significa el reemplazo de al menos un radical de hidrógeno en un átomo de carbono por halógeno (F, Cl, Br, I),  $-NR_cR_c''$ ,  $-SR_c$ ,  $-S(O)R_c$ ,  $-S(O)_2R_c$ ,  $-OR_c$ ,  $-C(O)OR_c$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)NR_cR_c'$ , haloalquilo, haloalcoxi u O-alquilo de  $C_{1-6}$  no estando sustituido o estando sustituido por uno o más de  $-OR_c$  o halógeno (F, Cl, I, Br), siendo  $R_c$  representado por  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ , (siendo  $R_c'$  representado por  $R_{11}'$ ,  $R_{12}'$ ,  $R_{13}'$ ; siendo  $R_c''$  representado por  $R_{11}''$ ,  $R_{12}''$ ,  $R_{13}''$ ;  
 15 representado por  $R_{11}'''$ ,  $R_{12}'''$ ,  $R_{13}'''$ ), siendo  $R_c'''$  representado por  $R_{11}'''$ ,  $R_{12}'''$ ,  $R_{13}'''$ ) en donde  $R_1$  a  $R_{15}$  y  $R_x$ ,  $R_y$  y  $R_n$  son tal como se definen en la descripción y en donde cuando los diferentes radicales  $R_1$  a  $R_{15}$  y  $R_x$ ,  $R_y$  y  $R_n$  están presentes simultáneamente en la fórmula I pueden ser idénticos o diferentes.

Más preferiblemente en relación con alquilo, alqueno, alquino u O-alquilo, sustituido se entiende en el contexto de esta invención que cualquier alquilo (también en alquilarilo, alquilheterocíclico o alquilocicloalquilo), alqueno, alquino u O-alquilo que está sustituido por uno o más de halógeno (F, Cl, Br, I),  $-OR_c$ ,  $-CN$ ,  $-SR_c$ ,  $-S(O)R_c$  y  $-S(O)_2R_c$ , haloalquilo, haloalcoxi u O-alquilo de  $C_{1-6}$  no estando sustituido o estando sustituido por uno o más de  $-OR_c$  o halógeno (F, Cl, I, Br), siendo  $R_c$  representado por  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ , (siendo  $R_c'$  representado por  $R_{11}'$ ,  $R_{12}'$ ,  $R_{13}'$ ; siendo  $R_c''$  representado por  $R_{11}''$ ,  $R_{12}''$ ,  $R_{13}''$ ; siendo  $R_c'''$  representado por  $R_{11}'''$ ,  $R_{12}'''$ ,  $R_{13}'''$ ), en donde  $R_1$  a  $R_{15}$  y  $R_x$ ,  $R_y$  y  $R_n$  son tal como se definen en la descripción, y en donde cuando los diferentes radicales  $R_1$  a  $R_{15}$  y  $R_x$ ,  $R_y$  y  $R_n$  están presentes simultáneamente en la fórmula I, pueden ser idénticos o diferentes.  
 20  
 25

Es posible que haya más de un reemplazo en la misma molécula y también en el mismo átomo de carbono con sustituyentes idénticos o diferentes. Esto incluye, por ejemplo, que se reemplacen 3 hidrógenos en el mismo átomo de C, como en el caso de  $CF_3$ , o en posiciones diferentes de la misma molécula, como en el caso de, p. ej.,  $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$ .  
 30

En el contexto de esta invención, se sobreentiende que haloalquilo se refiere a un alquilo que está sustituido una o varias veces con un halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br, I). Este abarca, p. ej.,  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHCl_2$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CF_3$  y  $-CH_2-CHCl_2$ . En el contexto de esta invención, se sobreentiende que haloalquilo se refiere preferentemente a un alquilo de  $C_{1-4}$  sustituido por halógeno que representa alquilo de C1, C2, C3 o C4 sustituido por halógeno. Los radicales alquilo sustituidos con halógeno son, por lo tanto, preferentemente, metilo, etilo, propilo y butilo. Ejemplos preferidos incluyen  $-CH_2Cl$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHCl_2$ ,  $-CHF_2$  y  $-CF_3$ .  
 35  
 40

En el contexto de esta invención, se sobreentiende que haloalcoxi se refiere a un O-alquilo que está sustituido una o varias veces con un halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br, I). Este abarca, p. ej.,  $-OCH_2Cl$ ,  $-OCH_2F$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCF_3$  y  $-OCH_2-CHCl_2$ . En el contexto de esta invención, se sobreentiende que haloalcoxi se refiere preferentemente a O(alquilo de  $C_{1-4}$ ) sustituido por halógeno que representa alcoxi C1, C2, C3 o C4 sustituido por halógeno. Los radicales alquilo sustituidos con halógeno son, por lo tanto, preferentemente, O-metilo, O-etilo, O-propilo y O-butilo. Ejemplos preferidos incluyen  $-OCH_2Cl$ ,  $-OCH_2F$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHF_2$  y  $-OCF_3$ .  
 45

En el contexto de esta invención se entiende que cicloalquilo significa hidrocarburos cíclicos (pero no aromáticos) saturados e insaturados (sin un heteroátomo en el anillo), que puede estar sin sustituir o una o varias veces sustituido.  
 50 Además, cicloalquilo de  $C_{3-4}$  representa cicloalquilo de C3 o C4, cicloalquilo de  $C_{3-5}$  representa cicloalquilo de C3, C4 o C5, cicloalquilo de  $C_{3-6}$  representa cicloalquilo de C3, C4, C5 o C6, cicloalquilo de  $C_{3-7}$  representa cicloalquilo de C3, C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo de  $C_{3-8}$  representa cicloalquilo de C3, C4, C5, C6, C7 o C8, cicloalquilo de  $C_{4-5}$  representa cicloalquilo de C4 o C5, cicloalquilo de  $C_{4-6}$  representa cicloalquilo de C4, C5 o C6, cicloalquilo de  $C_{4-7}$  representa C4, C5, C6 o C7, cicloalquilo de  $C_{5-6}$  representa cicloalquilo de C5 o C6 y cicloalquilo de  $C_{5-7}$  representa cicloalquilo de C5, C6 o C7. Ejemplos son ciclopropilo, 2-metilciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y también adamantilo. Preferentemente, en el contexto de esta invención cicloalquilo es cicloalquilo de  $C_{3-8}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo; o es cicloalquilo de  $C_{3-7}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, ciclohexilo, o cicloheptilo; o es cicloalquilo de  $C_{3-6}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo o ciclohexilo, especialmente ciclopropilmetilo o ciclohexilo.  
 55  
 60

Se sobreentiende que arilo se refiere a sistemas anulares de 5 a 18 miembros mono o policíclicos, con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos ni siquiera en solo uno de los anillos. Ejemplos son fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo o indanilo, los radicales 9H-fluorenilo o antracenoilo, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Más preferentemente, se sobreentiende en el contexto de esta invención que arilo se refiere a fenilo, naftilo o antracenoilo, preferentemente se refiere a fenilo.  
 65

Se sobreentiende que un radical o grupo heterociclilo (también denominado heterociclilo posteriormente en la presente memoria) se refiere a sistemas anulares heterocíclicos, con al menos un anillo saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Un grupo heterocíclico también puede estar sustituido una o varias veces.

5 Ejemplos incluyen heterociclilos no aromáticos tales como tetrahidropirano, oxazepan, morfolina, piperidina, pirrolidina, así como también heteroarilos tales como furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, tiazol, benzotiazol, indol, benzotriazol, carbazol y quinazolina.

10 Subgrupos dentro de los heterociclilos como se interpretan en la presente incluyen heteroarilos y heterociclilos no aromáticos.

- el heteroarilo (siendo equivalente a radicales heteroaromáticos o heterociclilos aromáticos) es un sistema anular de 5 a 18 miembros mono o policíclico heterocíclico aromático de uno o más anillos, de los cuales al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente, es un sistema anular heterocíclico aromático de uno o dos anillos, de los cuales al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona de furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzotiazol, indol, benzotriazol, carbazol, quinazolina, tiazol, imidazol, pirazol, oxazol, tiofeno y bencimidazol;

- el heterociclilo no aromático es un sistema anular de 5 a 18 miembros mono o policíclico heterocíclico de uno o más anillos de los cuales al menos un anillo, siendo entonces este (o estos) anillo(s) no aromático(s), contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos de los cuales uno o ambos anillos, siendo entonces ese anillo o ambos no aromáticos, contiene(n) uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferiblemente se selecciona de oxazepan, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, indolina, oxopirrolidina, benzodioxano, oxetano, especialmente es benzodioxano, morfolina, tetrahidropirano, piperidina, oxopirrolidina, oxetano y pirrolidina.

Preferentemente, en el contexto de esta invención heterociclilo se define como un sistema anular heterocíclico de 5 a 18 miembros mono o policíclico de uno o más anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Preferentemente, se trata de un sistema anular heterocíclico de 5 a 18 miembros mono o policíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo.

Ejemplos preferidos de heterociclilos incluyen oxetano, oxazepan, pirrolidina, imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, especialmente es piridina, pirazina, indazol, benzodioxano, tiazol, benzotiazol, morfolina, tetrahidropirano, pirazol, imidazol, piperidina, tiofeno, indol, bencimidazol, pirrolo[2,3b]piridina, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, oxazepano, oxetano y pirrolidina.

En el contexto de esta invención, se sobreentiende que oxopirrolidina se refiere a pirrolidin-2-ona.

En conexión con heterociclilos aromáticos (heteroarilos), heterociclilos no aromáticos, arilos y cicloalquilos, cuando un sistema anular está contemplado simultáneamente por dos o más de las definiciones de ciclos anteriores, entonces el sistema anular se define primero como un heterociclilo aromático (heteroarilo) si al menos un anillo aromático contiene un heteroátomo. Si ningún anillo aromático contiene un heteroátomo, entonces el sistema anular se define como un heterociclilo no aromático si al menos un anillo no aromático contiene un heteroátomo. Si ningún anillo no aromático contiene un heteroátomo, entonces el sistema anular se define como un arilo si contiene al menos un arilo cíclico. Si ningún arilo está presente, entonces el sistema anular se define como un cicloalquilo si está presente al menos un hidrocarburo cíclico no aromático.

En el contexto de esta invención se entiende que alquilarilo significa un grupo arilo (véase lo anterior) que está conectado con otro átomo a través de un alquilo de C<sub>1-6</sub> (véase lo anterior) que puede ser ramificado o lineal y está sin sustituir o sustituido una o varias veces. Preferentemente, se entiende que alquilarilo significa un grupo arilo (véase lo anterior) que está conectado con otro átomo a través de 1 a 4 grupos (-CH<sub>2</sub>-). Más preferentemente, alquilarilo es bencilo (es decir -CH<sub>2</sub>-fenilo).

En el contexto de esta invención se entiende que alquilheterociclilo es un grupo heterociclilo que está conectado con otro átomo a través de un alquilo de C<sub>1-6</sub> (véase lo anterior) que puede ser ramificado o lineal y está sin sustituir o sustituido una o varias veces. Preferentemente, se entiende que alquilheterociclilo significa un grupo heterociclilo (véase lo anterior) que está conectado con otro átomo a través de 1 a 4 grupos (-CH<sub>2</sub>-). Más preferentemente,

alquilheterociclilo es piridina  $-\text{CH}_2$ .

En el contexto de esta invención, se entiende que alquilocicloalquilo significa un grupo cicloalquilo que está conectado con otro átomo a través de un alquilo de  $\text{C}_{1-6}$  (véase lo anterior) que puede ser ramificado o lineal y está sin sustituir o sustituido una o varias veces. Preferentemente, se entiende que alquilocicloalquilo significa un grupo cicloalquilo (véase lo anterior) que está conectado con otro átomo a través de 1 a 4 grupos  $(-\text{CH}_2-)$ . Más preferentemente, alquilocicloalquilo es ciclopropilo  $-\text{CH}_2$ .

Preferentemente, el arilo es un arilo monocíclico. Más preferentemente el arilo es un arilo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros. Aún más preferentemente, el arilo es un arilo monocíclico de 5 o 6 miembros.

Preferentemente, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico. Más preferentemente, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros. Aún más preferentemente, el heteroarilo es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros.

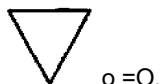
Preferentemente, el heterociclilo no aromático es un heterociclilo no aromático monocíclico. Más preferentemente el heterociclilo no aromático es un heterociclilo no aromático monocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros. Aún más preferentemente, el heterociclilo no aromático es un heterociclilo monocíclico no aromático de 5 o 6 miembros.

Preferentemente, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico. Más preferentemente, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros. Aún más preferentemente, el cicloalquilo es un cicloalquilo monocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros.

En relación con arilo (incluyendo alquil-arilo), cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo), o heterociclilo (incluyendo alquil-heterociclilo), se entiende que sustituido, a menos que se defina de otra forma, significa sustitución del sistema anular del arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo; heterociclilo o alquil-heterociclilo con uno o más de halógeno (F, Cl, Br, I),  $-\text{R}_c$ ,  $-\text{OR}_c$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}_c\text{R}_c''$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$ ,  $\text{NR}_c\text{C}(\text{O})\text{R}_c'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c'$ ,  $-\text{NR}_c\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c'$ ,  $=\text{O}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{NR}_c\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c''$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_c'$ ,  $-\text{NR}_c\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_c\text{R}_c''$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-\text{SR}_c$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$  o  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{OR}_c$ ;  $\text{NR}_c\text{R}_c''$ , siendo  $\text{R}_c$  y  $\text{R}_c''$  independientemente H o un alquilo de  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, saturado o no saturado, lineal o ramificado; un  $-\text{O}$ -alquilo de  $\text{C}_{1-6}$  (alcoxi) sustituido o no sustituido, saturado o no saturado, lineal o ramificado; un  $-\text{S}$ -alquilo de  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, saturado o no saturado, lineal o ramificado; un grupo alquilo de  $\text{C}_{1-6}$ - $\text{C}(\text{O})$  sustituido o no sustituido saturado o no saturado, lineal o ramificado; un grupo  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -alquilo de  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido saturado o no saturado, lineal o ramificado; un arilo o alquil-arilo sustituido o no sustituido; un cicloalquilo o alquil-cicloalquilo sustituido o no sustituido; un heterociclilo o alquil-heterociclilo sustituido o no sustituido, siendo  $\text{R}_c$  uno de  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$  o  $\text{R}_{14}$ , (siendo  $\text{R}_c'$  uno de  $\text{R}_{11}'$ ,  $\text{R}_{12}'$  o  $\text{R}_{14}'$ ; siendo  $\text{R}_c''$  uno de  $\text{R}_{11}''$ ,  $\text{R}_{12}''$  o  $\text{R}_{14}''$ ; siendo  $\text{R}_c'''$  uno de  $\text{R}_{11}'''$ ,  $\text{R}_{12}'''$  o  $\text{R}_{14}'''$ ), en donde  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_{15}$  y  $\text{R}_x$ ,  $\text{R}_y$  y  $\text{R}_n$  son tal como se definen en la descripción y en donde cuando diferentes radicales  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_{15}$  y  $\text{R}_x$ ,  $\text{R}_y$  y  $\text{R}_n$  están presentes simultáneamente en la fórmula I pueden ser idénticos o diferentes.

Más preferiblemente en relación con arilo (incluyendo alquil-arilo), cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo), o heterociclilo (incluyendo alquil-heterociclilo), sustituido se entiende en el contexto de esta invención que cualquier arilo, cicloalquilo y heterociclilo que está sustituido, está sustituido (también en un alquilarilo, alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo) por uno o más de halógeno (F, Cl, Br, I),  $-\text{R}_c$ ,  $-\text{OR}_c$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}_c\text{R}_c''$ ,  $\text{NR}_c\text{C}(\text{O})\text{R}_c'$ ,  $-\text{NR}_c\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c'$ ,  $=\text{O}$ , haloalquilo, haloalcoxi, o  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{OR}_c$ ;  $-\text{O}$ -alquilo de  $\text{C}_{1-4}$  no estando sustituido o estando sustituido por uno o más de  $\text{OR}_c$  o halógeno (F, Cl, I, Br),  $-\text{CN}$ , o  $-\text{O}$ -alquilo de  $\text{C}_{1-4}$  no estando sustituido o estando sustituido por uno o más de  $\text{OR}_c$  o halógeno (F, Cl, I, Br), siendo  $\text{R}_c$  uno de  $\text{R}_{11}$ ,  $\text{R}_{12}$  o  $\text{R}_{14}$ , (siendo  $\text{R}_c'$  uno de  $\text{R}_{11}'$ ,  $\text{R}_{12}'$  o  $\text{R}_{14}'$ ; siendo  $\text{R}_c''$  uno de  $\text{R}_{11}''$ ,  $\text{R}_{12}''$  o  $\text{R}_{14}''$ ; siendo  $\text{R}_c'''$  uno de  $\text{R}_{11}'''$ ,  $\text{R}_{12}'''$  o  $\text{R}_{14}'''$ ), en donde  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_{15}$  y  $\text{R}_x$ ,  $\text{R}_y$  y  $\text{R}_n$  son tal como se definen en la descripción, y en donde cuando diferentes radicales  $\text{R}_1$  a  $\text{R}_{15}$  y  $\text{R}_x$ ,  $\text{R}_y$  y  $\text{R}_n$  están presentes simultáneamente en la fórmula I pueden ser idénticos o diferentes.

Además de las sustituciones mencionadas anteriormente, en relación con cicloalquilo (que incluye alquilocicloalquilo) o heterociclilo (que incluye alquilheterociclilo), concretamente heterociclilo no aromático (que incluye alquilheterociclilo no aromático), también se sobreentiende que sustituido, a menos que se defina de otro modo, se refiere a la sustitución del sistema anular del cicloalquilo o alquilocicloalquilo, heterociclilo no aromático o alquilheterociclilo no aromático, con



Un sistema anular es un sistema que consiste en al menos un anillo de átomos conectados pero que incluye también sistemas en los cuales dos o más anillos de átomos conectados están unidos, significando "unidos" que los respectivos anillos están compartiendo uno (como una estructura espiro), dos o más átomos que son un miembro o varios miembros de ambos anillos unidos.

El término "grupo saliente" se refiere a un fragmento molecular que sale con un par de electrones en una escisión heterolítica de un enlace. Los grupos salientes pueden ser aniones o moléculas neutras. Los grupos salientes

aniónicos comunes son haluros tales como Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> e I<sup>-</sup> y ésteres de tipo sulfonato, tales como tosilato (TsO<sup>-</sup>) o mesilato.

5 Se debe sobreentender que "sal" se refiere a cualquier forma del compuesto activo usada de acuerdo con la invención en la que este asume una forma iónica o está cargado y está acoplado con un contraión (un catión o anión) o está en solución. Por esto también se entienden complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos a través de interacciones iónicas.

10 En el contexto de esta invención, el término "sal fisiológicamente aceptable" se refiere a cualquier sal que es tolerada fisiológicamente (en la mayoría de los casos quiere decir que no es tóxica, especialmente no provocada por el contraión) si se usa de forma adecuada para un tratamiento, especialmente si se usa en seres humanos y/o mamíferos o se aplica a estos.

15 Estas sales fisiológicamente aceptables se pueden formar con cationes o bases y, en el contexto de esta invención, se sobreentiende que se refieren a sales de al menos uno de los compuestos usados de acuerdo con la invención, normalmente un ácido (desprotonado), como anión con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que sea tolerado fisiológicamente, especialmente si se usa en seres humanos y/o mamíferos. Las sales de los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos son particularmente preferidas y también aquellas con NH<sub>4</sub>, pero en particular las sales de (mono)- o (di)sodio, (mono)- o (di)potasio, magnesio o calcio.

20 Las sales fisiológicamente aceptables también se pueden formar con aniones o ácidos y, en el contexto de esta invención, se sobreentiende que se refieren a sales de al menos uno de los compuestos usados de acuerdo con la invención como catión con al menos un anión que sea tolerado fisiológicamente, especialmente si se usa en seres humanos y/o mamíferos. Por esto también se entiende en particular, en el contexto de esta invención, la sal formada con un ácido tolerado fisiológicamente, es decir, sales del compuesto activo particular con ácidos orgánicos o inorgánicos que sean tolerados fisiológicamente, especialmente si se usan en seres humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de sales toleradas fisiológicamente de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

30 Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma cristalina o en forma de compuestos libres como una base o ácido libre.

35 Se sobreentiende que cualquier compuesto que sea un solvato de un compuesto de acuerdo con la invención, como un compuesto de acuerdo con la fórmula general I definida anteriormente, también queda contemplado por el alcance de la invención. Los métodos de solvatación por lo general son conocidos en la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. Se debe sobreentender que el término "solvato" de acuerdo con esta invención se refiere a cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que este compuesto esté unido mediante un enlace no covalente a otra molécula (muy probablemente un solvente polar). Ejemplos especialmente preferidos incluyen hidratos y alcoholatos, como metanolatos o etanolatos.

40 Se sobreentiende que cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto de acuerdo con la invención, como un compuesto de acuerdo con la fórmula general I definida anteriormente, también queda contemplado por el alcance de la invención. El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Tales derivados serán obvios para los expertos en la técnica e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin carácter limitante, los siguientes derivados de los compuestos de la presente: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres fosfato, ésteres sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con ejemplos de métodos muy conocidos para producir un profármaco de un compuesto activo determinado y estos se pueden consultar, p. ej., en Krosggaard-Larsen *et al.* "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor & Francis (abril de 2002).

45 A menos que se especifique lo contrario, también se pretende que los compuestos de la invención incluyan compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos con las estructuras de la presente salvo por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C o de un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en <sup>15</sup>N quedan contemplados por el alcance de esta invención.

50 Los compuestos de fórmula (I) así como sus sales o solvatos de los compuestos se encuentran preferentemente en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende que, entre otros, tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza con la exclusión de los aditivos farmacéuticos normales, tales como diluyentes y portadores y sin incluir ningún material que se considere tóxico en niveles posológicos normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacológica son preferentemente superiores a un 50%, más preferentemente superiores a un 70% lo más preferentemente superiores a un 90%. En una realización preferida, es superior a un 95% del compuesto de fórmula (I) o de sus sales. Esto también se aplica a sus solvatos o profármacos.

65



Un compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde

m es 1 o 2;

5 n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

W es nitrógeno o carbono;

10 X es un enlace,  $-C(R_xR_x)-$ ,  $C=O$ ,  $-C(O)O-$  u  $-O-$ ;

en donde  $R_x$  se selecciona de halógeno,  $-OR_{15}$ , alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;


15  $R_x$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

20  $R_{15}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

$R_1$  se selecciona de alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

25 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en  $R_1$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-R_{11}$ ,  $-OR_{11}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_{11}R_{11''}$ ,  $NR_{11}C(O)R_{11'}$ ,  $-NR_{11}S(O)_2R_{11'}$ ,  $-S(O)_2NR_{11}R_{11'}$ ,  $-NR_{11}C(O)NR_{11'}R_{11''}$ ,  $-SR_{11}$ ,  $-S(O)R_{11}$ ,  $S(O)_2R_{11}$ ,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-C(O)OR_{11}$ ,  $-C(O)NR_{11}R_{11'}$ ,  $-NR_{11}S(O)_2NR_{11'}R_{11''}$  y  $C(CH_3)_2OR_{11}$ ;

30 adicionalmente, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $R_1$ , si está sustituido, también puede estar

sustituido por  o  $=O$ ;

35 en donde el alquilo, alquenilo o alquinilo en  $R_1$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de  $-OR_{11}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{11}$ ,  $-S(O)R_{11}$  y  $-S(O)_2R_{11}$ ;


donde  $R_{11}$ ,  $R_{11'}$  y  $R_{11''}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido;

40 y donde  $R_{11''}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y  $-Boc$ ;

45  $R_2$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido,

50 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-R_{12}$ ,  $-OR_{12}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_{12}R_{12''}$ ,  $NR_{12}C(O)R_{12'}$ ,  $-NR_{12}S(O)_2R_{12'}$ ,  $-S(O)_2NR_{12}R_{12'}$ ,  $-NR_{12}C(O)NR_{12'}R_{12''}$ ,  $-SR_{12}$ ,  $-S(O)R_{12}$ ,  $S(O)_2R_{12}$ ,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-C(O)OR_{12}$ ,  $-C(O)NR_{12}R_{12'}$ ,  $-NR_{12}S(O)_2NR_{12'}R_{12''}$  y  $C(CH_3)_2OR_{12}$ ;

adicionalmente, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $R_2$ , si está sustituido, también puede estar

sustituido por  o  $=O$ ;

55 donde el alquilo, alquenilo o alquinilo en  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de  $-OR_{12}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{12}$ ,  $-S(O)R_{12}$  y  $-S(O)_2R_{12}$ ;

en donde  $R_{12}$ ,  $R_{12'}$  y  $R_{12''}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido;

60 y donde  $R_{12''}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquinilo

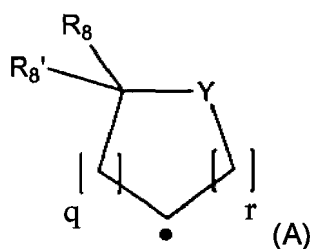
de C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc;

R<sub>3</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicilo sustituido o no sustituido, -NR<sub>9</sub>R<sub>9'</sub> y -CH<sub>2</sub>OR<sub>9</sub>;

en donde R<sub>9</sub> y R<sub>9'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterocicilo sustituido o no sustituido;

R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido,

de forma alternativa, R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un ciclo de fórmula (A)



(A) (en donde “•” marca el átomo de carbono al que R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> están unidos):

donde

q es 0 o 1

r es 0, 1 o 2

Y es -CH<sub>2</sub>-, -N(R<sub>y</sub>)-, -S- u -O-;

R<sub>8</sub> y R<sub>8'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

de forma alternativa, R<sub>8</sub> y R<sub>8'</sub>, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

R<sub>y</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

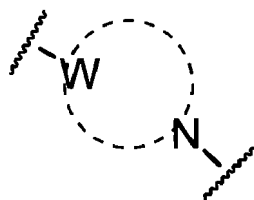
R<sub>5</sub> y R<sub>5'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, -CH<sub>2</sub>OR<sub>10</sub> y -C(O)OR<sub>10</sub>;

en donde R<sub>10</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

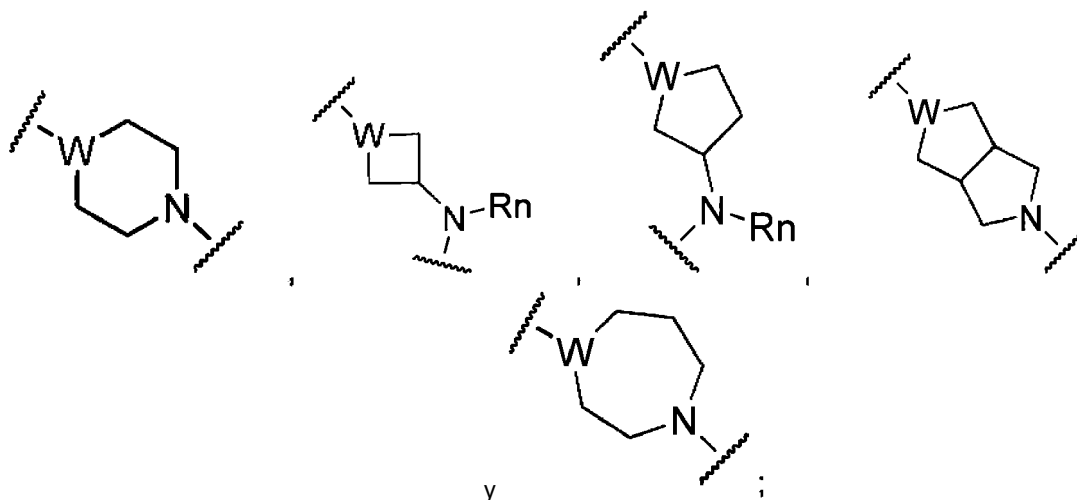
R<sub>6</sub> y R<sub>6'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

R<sub>7</sub> y R<sub>7'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

y donde



se selecciona de



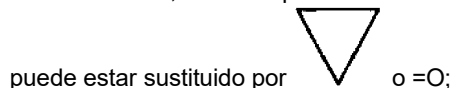
5 en donde  $R_n$  se selecciona de alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenido de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquínulo de  $C_{2-6}$  no sustituido;

10 el alquilo, alquenido o alquínulo, diferente del definido en  $R_1$  o  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de  $-OR_{13}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{13}$ ,  $-S(O)R_{13}$  y  $-S(O)_2R_{13}$ ;

donde  $R_{13}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenido de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquínulo de  $C_{2-6}$  no sustituido;

15 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo diferente del definido en  $R_1$  o  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-R_{14}$ ,  $-OR_{14}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_{14}R_{14''}$ ,  $NR_{14}C(O)R_{14'}$ ,  $-NR_{14}S(O)_2R_{14'}$ ,  $-S(O)_2NR_{14}R_{14'}$ ,  $-NR_{14}C(O)NR_{14'}R_{14''}$ ,  $-SR_{14}$ ,  $-S(O)R_{14}$ ,  $S(O)_2R_{14}$ ,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-C(O)OR_{14}$ ,  $-C(O)NR_{14}R_{14'}$ ,  $-NR_{14}S(O)_2NR_{14'}R_{14''}$  y  $C(CH_3)_2OR_{14}$ ;

20 adicionalmente, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático, diferente del definido en  $R_1$  o  $R_2$ , si está sustituido, también



25 donde  $R_{14}$ ,  $R_{14'}$  y  $R_{14''}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenido de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquínulo de  $C_{2-6}$  no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;

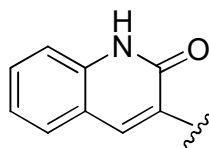
y donde  $R_{14''}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenido de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquínulo de  $C_{2-6}$  no sustituido y  $-Boc$ ;

30 con la condición de que:

$-[CR_5R_5]_m-X-(CR_6R_6)_n-R_2$  no es metilo no sustituido;

o

35  $R_1$  no es un compuesto no sustituido ni sustituido por un grupo *N*-alquilo de la siguiente fórmula:



40 Estos compuestos preferidos de acuerdo con la invención se encuentran opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde m es 1, 2 o 3;

5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

10 En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde m es 1 o 2;

15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

20 En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde n es 0, 1 o 2;

25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

30 En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde p es 0, 1 o 2;

35 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

40 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

p es 0 o 1;

45 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

50 En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde W es nitrógeno o carbono;

55 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

60 En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde W es nitrógeno;

65 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde

W es carbono;

5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

10 En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde X es un enlace,  $-C(R_xR_x)-$ ,  $C=O$ ,  $-C(O)O-$  u  $-O-$ ;

15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

20 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

X es un enlace;

25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

30 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

X es  $-C(R_xR_x)-$ ;

35 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

40 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

X es  $C=O$ ;

45 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

50 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

X es  $-C(O)O-$ ;

55 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

60 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

X es  $-O-$ ;

65 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde

5 R<sub>1</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde

15 R<sub>1</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde

25 R<sub>1</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

30 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde

35 R<sub>2</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido,

40 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde

45 R<sub>2</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido,

50 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde

R<sub>2</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido,

60 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

65 En una realización adicional, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde

R<sub>2</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido,

5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

10 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

15 R<sub>3</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -NR<sub>9</sub>R<sub>9'</sub> y -CH<sub>2</sub>OR<sub>9</sub>;

20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

25 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

30 R<sub>3</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -NR<sub>9</sub>R<sub>9'</sub> y -CH<sub>2</sub>OR<sub>9</sub>;

35 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

40 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

45 R<sub>3</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -NR<sub>9</sub>R<sub>9'</sub> y -CH<sub>2</sub>OR<sub>9</sub>;

50 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

55 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

60 R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido,

65 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

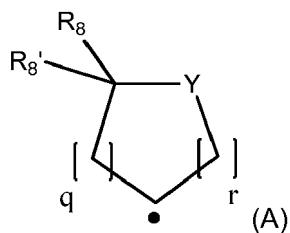
70 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> son alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido,

75 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

80 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

R<sub>4</sub> y R<sub>4</sub>' pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un ciclo de fórmula (A) (en donde "•" marca el átomo de carbono al que R<sub>4</sub> y R<sub>4</sub>' están unidos):



opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

10

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

15 q es 0 o 1

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

20

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

25 r es 0, 1 o 2

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

30

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

35 Y es -CH<sub>2</sub>-, -N(R<sub>y</sub>)-, -S- u -O-;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

40

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

45 R<sub>5</sub> y R<sub>5</sub>' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquilo de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, -CH<sub>2</sub>OR<sub>10</sub> y -C(O)OR<sub>10</sub>;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

50

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

55 R<sub>5</sub> y R<sub>5</sub>' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, -CH<sub>2</sub>OR<sub>10</sub> y -C(O)OR<sub>10</sub>;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un



racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

5 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

$R_6$  y  $R_6'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

15 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

20  $R_7$  y  $R_7'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

30  $R_7$  y  $R_7'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido;

35 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

40  $R_8$  y  $R_8'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

45 de forma alternativa,  $R_8$  y  $R_8'$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de  $C_{3-6}$ ;

50 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

55  $R_8$  y  $R_8'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

60 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

65  $R_8$  y  $R_8'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

5 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

$R_8$  y  $R_8'$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de  $C_{3-6}$ ;

10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

15 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

20  $R_9$  y  $R_9'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

30  $R_9$  y  $R_9'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido;

35 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

40  $R_{10}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

45 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

50 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

$R_{10}$  se selecciona de hidrógeno y alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido;

55 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

60 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

$R_{11}$ ,  $R_{11}'$  y  $R_{11}''$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido;

65 y donde  $R_{11}'''$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y  $-Boc$ ;

5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

10  $R_{11}$ ,  $R_{11'}$  y  $R_{11''}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido;

15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

20  $R_{11}$ ,  $R_{11'}$  y  $R_{11''}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido;

25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

30  $R_{11'''}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y –Boc;

35 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

40  $R_{12}$ ,  $R_{12'}$  y  $R_{12''}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido;

45 y donde  $R_{12'''}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y –Boc;

50 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

55  $R_{12}$ ,  $R_{12'}$  y  $R_{12''}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido;

60 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

65 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

$R_{12}$ ,  $R_{12'}$  y  $R_{12''}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido;

5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

10 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

$R_{12'''}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquino de  $C_{2-6}$  no sustituido y –Boc;

15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

20 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

$R_{13}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquino de  $C_{2-6}$  no sustituido;

25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

30 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

$R_{14}$ ,  $R_{14'}$  y  $R_{14''}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquino de  $C_{2-6}$  no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;

35 y donde  $R_{14'''}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquino de  $C_{2-6}$  no sustituido y –Boc;

40 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

45 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

$R_{14}$ ,  $R_{14'}$  y  $R_{14''}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquino de  $C_{2-6}$  no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;

50 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

55 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

$R_{14'''}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquino de  $C_{2-6}$  no sustituido y –Boc;

60 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

65 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto en

donde R<sub>15</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

10 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

R<sub>x</sub> se selecciona de halógeno, -OR<sub>15</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

15 R<sub>x</sub> se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

25 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

R<sub>x</sub> se selecciona de halógeno, -OR<sub>15</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

30 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

35 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

R<sub>x</sub> se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

40 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

45 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

R<sub>y</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

50 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

55 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde

R<sub>y</sub> se selecciona de hidrógeno y alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido;

60 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

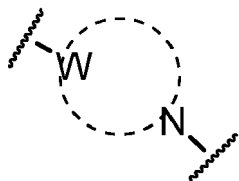
65 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto

donde

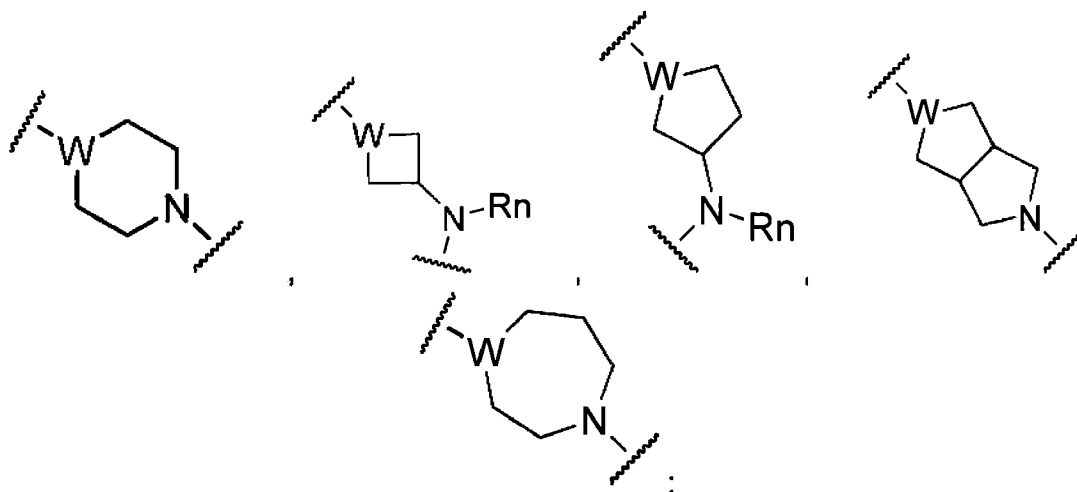
$R_n$  se selecciona de alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido;

5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

10 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde



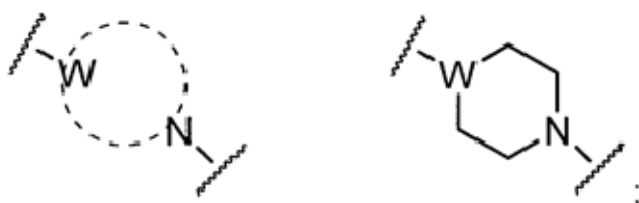
15 se selecciona de



y

20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

25 En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto donde



30 es

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

35

En otra realización preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde

m es 1 o 2; y/o

n es 0, 1 o 2; y/o

p es 0, 1 o 2; y/o

W es nitrógeno o carbono; y/o

X es un enlace,  $-C(R_xR_x)-$ ,  $C=O$ ,  $-C(O)O-$  u  $-O-$ ;

y/o

$R_1$  se selecciona de alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquino de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

donde

el alquilo de  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de  $C_{1-6}$  es etilo o isobutilo;

y/o

el alqueno de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

el alquino de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

el arilo se selecciona de fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente es fenilo;

y/o

el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferiblemente se selecciona de imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxipirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, más preferiblemente el heterociclo es piridina o tiazol:

y/o

el cicloalquilo es cicloalquilo de  $C_{3-8}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo; preferiblemente es cicloalquilo de  $C_{3-7}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferiblemente de cicloalquilo de  $C_{3-6}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

y/o

$R_2$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquino de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

donde

el alquilo de  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de  $C_{1-6}$  es metilo, etilo, propilo, isopropilo o isobutilo;

y/o

el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

5

el alquino de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

10 el arilo se selecciona de fenilo, naftilo y antraceno; preferiblemente es naftilo o fenilo; más preferiblemente es fenilo;

y/o

15 el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferiblemente se selecciona de imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, más preferiblemente el heterociclo es piridina, piperidina o morfolina:

y/o

25 el cicloalquilo es cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo; preferiblemente es cicloalquilo de C<sub>3-7</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo; más preferiblemente de cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, más preferiblemente el cicloalquilo es ciclopropilo;

30

y/o

35 R<sub>3</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub> y -CH<sub>2</sub>OR<sub>9</sub>;

donde

40 el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de C<sub>1-6</sub> es metilo o etilo;

y/o

45 el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

50 el alquino de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

55 el arilo se selecciona de fenilo, naftilo y antraceno; preferiblemente es naftilo o fenilo; más preferiblemente es fenilo;

y/o

60 el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferiblemente se selecciona de imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, más preferiblemente el heterociclo es tiofeno, tiazol o furano:

65

y/o



## ES 2 760 974 T3

- 5 el cicloalquilo es cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo; preferiblemente es cicloalquilo de C<sub>3-7</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo; más preferiblemente de cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
- 10 y/o
- R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido; o
- 15 R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un ciclo de fórmula (A);
- donde
- 15 el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de C<sub>1-6</sub> es metilo;
- 20 y/o
- el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 25 y/o
- el alquino de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 30 y/o
- R<sub>5</sub> y R<sub>5'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, -CH<sub>2</sub>OR<sub>10</sub> y -C(O)OR<sub>10</sub>;
- 35 donde
- el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de C<sub>1-6</sub> es metilo;
- 40 y/o
- el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 45 y/o
- R<sub>6</sub> y R<sub>6'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;
- 50 donde
- el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de C<sub>1-6</sub> es metilo;
- 55 y/o
- el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 60 y/o
- el alquino de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 65 y/o
- R<sub>7</sub> y R<sub>7'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

donde

el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de C<sub>1-6</sub> es metilo;

5

y/o

el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

10

y/o

el alquino de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

15

y/o

R<sub>8</sub> y R<sub>8</sub>' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido; o R<sub>8</sub> y R<sub>8</sub>', tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

20

donde

el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de C<sub>1-6</sub> es metilo;

25

y/o

el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

30

y/o

el alquino de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

35

el cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, más preferiblemente el cicloalquilo es ciclopentilo;

y/o

40

R<sub>9</sub> y R<sub>9</sub>' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

45

donde

el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de C<sub>1-6</sub> es metilo o etilo;

50

y/o

el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

55

el alquino de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

60

R<sub>10</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

donde

65

el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de C<sub>1-6</sub> es metilo;

y/o

el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

5 y/o

el alquino de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

10 donde R<sub>11</sub>, R<sub>11'</sub> y R<sub>11''</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> no sustituido;

15 y donde R<sub>11'''</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc;

donde

20 el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de C<sub>1-6</sub> es metilo o etilo;

y/o

25 el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

el alquino de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

30 y/o

R<sub>12</sub>, R<sub>12'</sub> y R<sub>12''</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> no sustituido;

35 y donde R<sub>12'''</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc;

donde

40 el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de C<sub>1-6</sub> es metilo;

y/o

45 el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

el alquino de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

50 R<sub>13</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> no sustituido;

donde

el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

60 y/o

el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

65 el alquino de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

5  $R_{14}$ ,  $R_{14'}$  y  $R_{14''}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquino de  $C_{2-6}$  no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;

$R_{14''}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquino de  $C_{2-6}$  no sustituido y -Boc;

10 donde

el alquilo de  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

y/o

15 el alqueno de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

20 el alquino de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

25 el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferiblemente se selecciona de imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;

y/o

35 el cicloalquilo es cicloalquilo de  $C_{3-8}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo; preferiblemente es cicloalquilo de  $C_{3-7}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo; más preferiblemente de cicloalquilo de  $C_{3-6}$  como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

40 y/o

$R_{15}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

45 donde

el alquilo de  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

y/o

50 el alqueno de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

55 el alquino de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

60  $R_x$  se selecciona de halógeno, -OR<sub>15</sub>, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

donde

el alquilo de  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

65 y/o

- el alqueno de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 5 y/o
- el alquino de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- y/o
- 10  $R_x$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;
- donde
- 15 el alquilo de  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
- y/o
- 20 el alqueno de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- y/o
- 25 el alquino de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- y/o
- $R_y$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;
- 30 donde
- el alquilo de  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de  $C_{1-6}$  es metilo;
- 35 y/o
- el alqueno de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- y/o
- 40 el alquino de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- y/o
- 45  $R_n$  se selecciona de alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquino de  $C_{2-6}$  no sustituido;
- donde
- 50 el alquilo de  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
- y/o
- 55 el alqueno de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- y/o
- 60 el alquino de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 65 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto, donde en  $R_1$  según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de C<sub>1-6</sub> es etilo o isobutilo;

y/o

5

el alquenilo de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

10 el alquinilo de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

15 el arilo se selecciona de fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente es fenilo;

y/o

20 el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferiblemente se selecciona de imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, más preferiblemente el heterociclo es piridina o tiazol:

25

y/o

30 el cicloalquilo es cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo; preferiblemente es cicloalquilo de C<sub>3-7</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferiblemente de cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

35 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

40 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto, donde en R<sub>2</sub> según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de C<sub>1-6</sub> es metilo, etilo, propilo, isopropilo o isobutilo;

45 y/o

el alquenilo de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

50 el alquinilo de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

55 el arilo se selecciona de fenilo, naftilo y antraceno; preferiblemente es naftilo o fenilo; más preferiblemente es fenilo;

y/o

60 el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferiblemente se selecciona de imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano,

65

benzodioxano, carbazol y quinazolina, más preferiblemente el heterociclo es piridina, piperidina o morfolina:

y/o

5 el cicloalquilo es cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo; preferiblemente es cicloalquilo de C<sub>3-7</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferiblemente de cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, más preferiblemente el cicloalquilo es ciclopropilo;

10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

15 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R<sub>3</sub> según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de C<sub>1-6</sub> es metilo o etilo;

20

y/o

el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

25

y/o

el alquino de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

30

y/o

el arilo se selecciona de fenilo, naftilo y antraceno; preferiblemente es naftilo o fenilo; más preferiblemente es fenilo;

y/o

35 el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferiblemente se selecciona de imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina, más preferiblemente el heterociclo es tiofeno, tiazol o furano;

45

y/o

el cicloalquilo es cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo; preferiblemente es cicloalquilo de C<sub>3-7</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo; más preferiblemente de cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

50

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

55

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, donde en R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> tal como se definen en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

60 el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de C<sub>1-6</sub> es metilo;

y/o

el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

65

y/o

- el alquínulo de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 10 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto donde en R<sub>5</sub> y R<sub>5'</sub> tal como se definen en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de C<sub>1-6</sub> es metilo;
- 15 y/o
- el alquénulo de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 20 y/o
- el alquínulo de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 30 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto donde en R<sub>6</sub> y R<sub>6'</sub> tal como se definen en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de C<sub>1-6</sub> es metilo;
- 35 y/o
- el alquénulo de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 40 y/o
- el alquínulo de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 45 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 50 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto donde en R<sub>7</sub> y R<sub>7'</sub> tal como se definen en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de C<sub>1-6</sub> es metilo;
- 55 y/o
- el alquénulo de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 60 y/o
- el alquínulo de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 65 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto



- donde en  $R_8$  y  $R_8'$  tal como se definen en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- el alquilo de  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de  $C_{1-6}$  es metilo;
- 5 y/o
- el alqueno de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 10 y/o
- el alquino de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 15 y/o
- el cicloalquilo de  $C_{3-6}$  se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, más preferiblemente el cicloalquilo es ciclopentilo;
- 20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 25 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto donde en  $R_9$  y  $R_9'$  tal como se definen en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- el alquilo de  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de  $C_{1-6}$  es metilo o etilo;
- 30 y/o
- el alqueno de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 35 y/o
- el alquino de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 40 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 45 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en  $R_{10}$  según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- el alquilo de  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de  $C_{1-6}$  es metilo;
- 50 y/o
- el alqueno de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 55 y/o
- el alquino de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 60 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 65 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto donde en  $R_{11}$ ,  $R_{11}'$  y  $R_{11}''$  tal como se definen en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- el alquilo de  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de  $C_{1-6}$  es metilo o etilo;

- y/o
- 5 el alqueno de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- y/o
- 10 el alqueno de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 15 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en  $R_{11''}$  según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- el alquilo de  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
- 20 y/o
- el alqueno de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 25 y/o
- 25 el alqueno de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 30 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 35 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en  $R_{12}$ ,  $R_{12'}$  y  $R_{12''}$  según se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- 40 el alquilo de  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de  $C_{1-6}$  es metilo;
- 40 y/o
- 40 el alqueno de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 45 y/o
- 45 el alqueno de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 50 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 55 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en  $R_{12'''}$  según se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- 60 el alquilo de  $C_{1-6}$  preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
- 60 y/o
- 60 el alqueno de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 65 y/o
- 65 el alqueno de  $C_{2-6}$  preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 65 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o

diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

5 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto donde en R<sub>13</sub> tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

y/o

10

el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

15

el alquino de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

20

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde en R<sub>14</sub>, R<sub>14'</sub> y R<sub>14''</sub> según se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

25 el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

y/o

30

el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

35

el alquino de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

y/o

40

el heterociclilo es un sistema anular heterocíclico de uno o más anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferiblemente es un sistema anular heterocíclico de uno o dos anillos saturados o no saturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferiblemente se selecciona de imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzoxazol oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina;

45

y/o

50

el cicloalquilo es cicloalquilo de C<sub>3-8</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo; preferiblemente es cicloalquilo de C<sub>3-7</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo; más preferiblemente de cicloalquilo de C<sub>3-6</sub> como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

55

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto donde en R<sub>14'''</sub> tal como se definen en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

60

el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

y/o

65

el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

el alquínulo de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

10 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto donde en R<sub>15</sub> tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

15 y/o

el alquénulo de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

20 el alquínulo de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

30 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto donde en R<sub>n</sub> tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

y/o

35 el alquénulo de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

40 el alquínulo de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

45 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

50 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto donde en R<sub>x</sub> tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

55 y/o

el alquénulo de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o

60 el alquínulo de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;

65 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto donde en R<sub>x</sub> tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

- el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;  
y/o
- 5 el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;  
y/o
- 10 el alquino de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;  
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 15 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto donde en R<sub>y</sub> tal como se define en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- 20 el alquilo de C<sub>1-6</sub> preferiblemente se selecciona de metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, más preferiblemente el alquilo de C<sub>1-6</sub> es metilo;  
y/o
- 25 el alqueno de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;  
y/o
- el alquino de C<sub>2-6</sub> preferiblemente se selecciona de etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 30 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 35 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde  
n es 0, 1 o 2; más preferiblemente n es 0 o 1;
- 40 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 45 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde  
m es 1, 2 o 3;
- 50 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 55 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde  
m es 1 o 2;
- 60 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 65 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde

p es 0, 1 o 2; preferiblemente p es 0 o 1;

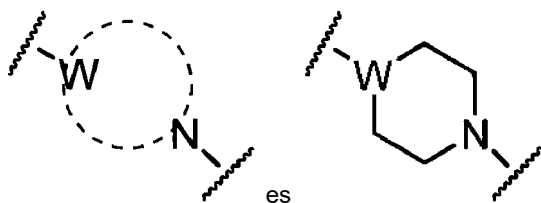
5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

10 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde

X es un enlace,  $-C(R_xR_x)-$ ,  $C=O$ ,  $-C(O)O-$  u  $-O-$ ; preferiblemente, X es un enlace,  $C=O$ ,  $-C(O)O-$  u  $-O-$ ; más preferiblemente X es un enlace;

15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

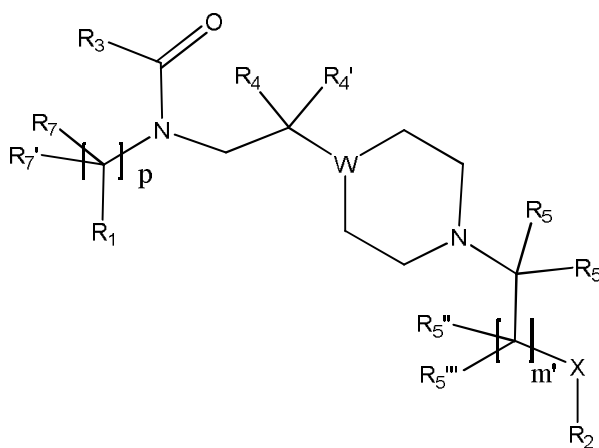
20 En una realización preferida adicional de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde



25 y W es nitrógeno o carbono; preferiblemente W es nitrógeno

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

30 En otra realización preferida de la invención de acuerdo con la fórmula general (I<sup>4</sup>) el compuesto es un compuesto, en donde



35

(I<sup>4</sup>),

donde

40

m' es 0 o 1;

p es 0, 1 o 2;

W es nitrógeno o carbono;

X es un enlace,  $-C(R_xR_x)-$ ,  $C=O$ ,  $-C(O)O-$  u  $-O-$ ;

5 en donde  $R_x$  se selecciona de halógeno,  $-OR_{15}$ , alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

$R_x$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

10  $R_{15}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

15  $R_1$  se selecciona de alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo monocíclico sustituido o no sustituido y heterociclilo policíclico no sustituido;

20 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en  $R_1$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-R_{11}$ ,  $-OR_{11}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_{11}R_{11''}$ ,  $NR_{11}C(O)R_{11'}$ ,  $-NR_{11}S(O)_2R_{11'}$ ,  $-S(O)_2NR_{11}R_{11'}$ ,  $-NR_{11}C(O)NR_{11'}R_{11''}$ ,  $-SR_{11}$ ,  $-S(O)R_{11}$ ,  $S(O)_2R_{11}$ ,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-C(O)OR_{11}$ ,  $-C(O)NR_{11}R_{11'}$ ,  $-NR_{11}S(O)_2NR_{11'}R_{11''}$  y  $C(CH_3)_2OR_{11}$ ;

adicionalmente, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $R_1$ , si está sustituido, también puede estar sustituido por



$o = O$ ;

25 en donde el alquilo, alqueniilo o alquinilo en  $R_1$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de  $-OR_{11}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{11}$ ,  $-S(O)R_{11}$  y  $-S(O)_2R_{11}$ ;

30 donde  $R_{11}$ ,  $R_{11'}$  y  $R_{11''}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido;

y donde  $R_{11''}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y  $-Boc$ ;

35  $R_2$  se selecciona de alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido,

40 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-R_{12}$ ,  $-OR_{12}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_{12}R_{12''}$ ,  $NR_{12}C(O)R_{12'}$ ,  $-NR_{12}S(O)_2R_{12'}$ ,  $-S(O)_2NR_{12}R_{12'}$ ,  $-NR_{12}C(O)NR_{12'}R_{12''}$ ,  $-SR_{12}$ ,  $-S(O)R_{12}$ ,  $S(O)_2R_{12}$ ,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-C(O)OR_{12}$ ,  $-C(O)NR_{12}R_{12'}$ ,  $-NR_{12}S(O)_2NR_{12'}R_{12''}$  y  $C(CH_3)_2OR_{12}$ ;

adicionalmente, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $R_2$ , si está sustituido, también puede estar



sustituido por  $o = O$ ;

45 donde el alquilo, alqueniilo o alquinilo en  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de  $-OR_{12}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{12}$ ,  $-S(O)R_{12}$  y  $-S(O)_2R_{12}$ ;

50 en donde  $R_{12}$ ,  $R_{12'}$  y  $R_{12''}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido;

y donde  $R_{12''}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y  $-Boc$ ;

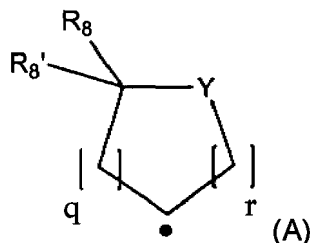
55  $R_3$  se selecciona de alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido,  $-NR_9R_9$  y  $-CH_2OR_9$ ;

60 en donde  $R_9$  y  $R_9$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o

no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterocicilo sustituido o no sustituido;

R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido,

5 de forma alternativa, R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un ciclo de fórmula (A) (en donde "\*" marca el átomo de carbono al que R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> están unidos):



10 donde

q es 0 o 1

r es 0, 1 o 2

15 Y es -CH<sub>2</sub>-, -N(R<sub>y</sub>)-, -S- u -O-;

R<sub>8</sub> y R<sub>8'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

20 de forma alternativa, R<sub>8</sub> y R<sub>8'</sub>, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

25 R<sub>y</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

R<sub>5</sub> y R<sub>5'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, -CH<sub>2</sub>OR<sub>10</sub> y -C(O)OR<sub>10</sub>;

30 en donde R<sub>10</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

R<sub>5''</sub> y R<sub>5'''</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, -CH<sub>2</sub>OR<sub>10'</sub> y -C(O)OR<sub>10'</sub>;

35 en donde R<sub>10'</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

40 R<sub>7</sub> y R<sub>7'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

el alquilo, alqueno o alquino, diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de -OR<sub>13</sub>, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR<sub>13</sub>, -S(O)R<sub>13</sub> y -S(O)<sub>2</sub>R<sub>13</sub>;

45 donde R<sub>13</sub> se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> no sustituido;

50 el arilo, heterocicilo o cicloalquilo diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -R<sub>14</sub>, -OR<sub>14</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14''</sub>, NR<sub>14</sub>C(O)R<sub>14'</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>14'</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14''</sub>, -NR<sub>14</sub>C(O)NR<sub>14</sub>R<sub>14''</sub>, -SR<sub>14</sub>, -S(O)R<sub>14</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR<sub>14</sub>, -C(O)NR<sub>14</sub>R<sub>14'</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14''</sub> y C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OR<sub>14</sub>;

adicionalmente, el cicloalquilo o heterocicilo no aromático, diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido, también

55 puede estar sustituido por o =O;

donde R<sub>14</sub>, R<sub>14'</sub> y R<sub>14''</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido,



alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclico no sustituido;

5 y donde R<sub>14</sub><sup>m</sup> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc;

10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización preferida adicional de la invención de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto donde

15 X es un enlace, C=O, -C(O)O- u -O-; preferiblemente X es un enlace u -O-;

20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización preferida

25 R<sub>1</sub> es un grupo sustituido o no sustituido que se selecciona de etilo, isobutilo, fenilo, piridina y tiazol; preferiblemente R<sub>1</sub> es etilo no sustituido, isobutilo no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, piridina sustituida o no sustituida y tiazol sustituido o no sustituido.

En otra realización preferida

30 R<sub>1</sub> es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo y piridina.

En una realización preferida

35 R<sub>2</sub> es hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido que se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, fenilo, piridina, piperidina y morfolina.

En una realización preferida

40 R<sub>2</sub> es un grupo sustituido o no sustituido que se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilo, fenilo, piridina, piperidina y morfolina.

En una realización preferida

45 R<sub>2</sub> es un grupo sustituido o no sustituido que se selecciona de etilo, isopropilo, fenilo y piridina.

En una realización preferida

50 R<sub>2</sub> es un grupo sustituido o no sustituido que se selecciona de isopropilo, fenilo y piridina.

En una realización preferida

55 R<sub>3</sub> es -CH<sub>2</sub>O-metilo, -NH-etilo o un grupo sustituido o no sustituido que se selecciona de metilo, etilo, tiofeno, tiazol y furano.

En una realización preferida

60 R<sub>3</sub> es -CH<sub>2</sub>O-metilo, -NH-etilo o un etilo sustituido o no sustituido.

En una realización preferida

65 R<sub>3</sub> es etilo sustituido o no sustituido, preferiblemente etilo no sustituido.

En una realización preferida

R<sub>4</sub> y R<sub>4</sub><sup>'</sup> ambos son metilo sustituido o no sustituido.

En una realización preferida

$R_4$  y  $R_{4'}$  ambos son metilo sustituido o no sustituido.

5 En una realización preferida

$R_4$  y  $R_{4'}$  forman junto con el carbono al que están unidos un heterociclilo o cicloalquilo sustituido o no sustituido seleccionado de tetrahidropirano, oxetano, piperidina, ciclopropilo y ciclohexilo.

10 En una realización preferida

$R_4$  y  $R_{4'}$  forman junto con el carbono al que están unidos un heterociclilo o cicloalquilo sustituido o no sustituido que se selecciona de tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, oxetano, piperidina, ciclobutilo, ciclopropilo y ciclohexilo.

15 En una realización preferida

$R_4$  y  $R_{4'}$  forman junto con el carbono al que están unidos un heterociclilo o cicloalquilo sustituido o no sustituido que se selecciona de tetrahidropirano y ciclopropilo.

20 En una realización preferida

$R_4$  y  $R_{4'}$  forman junto con el carbono al que están unidos un heterociclilo o cicloalquilo sustituido o no sustituido que se selecciona de tetrahidrotiopirano y ciclobutilo.

25 En una realización preferida

$R_5$  y  $R_{5'}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y un grupo sustituido o no sustituido que se selecciona de metilo,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  o  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ .

30 En una realización preferida

$R_5$  y  $R_{5'}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo sustituido o no sustituido.

En una realización preferida

35  $R_5$  se selecciona de hidrógeno y un grupo sustituido o no sustituido que se selecciona de metilo,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  o  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ , mientras que  $R_{5'}$  es hidrógeno.

En una realización preferida

40  $R_5$  se selecciona de hidrógeno y un grupo no sustituido que se selecciona de metilo,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  o  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ , mientras que  $R_{5'}$  es hidrógeno.

En una realización preferida

45  $R_5$  y  $R_{5'}$  ambos son hidrógeno.

En una realización preferida

50  $R_6$  y  $R_{6'}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo y metilo sustituido o no sustituido.

En una realización preferida

55  $R_6$  y  $R_{6'}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo y metilo no sustituido.

En una realización preferida

60  $R_6$  es hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido, mientras que  $R_{6'}$  es hidrógeno, hidroxilo o metilo sustituido o no sustituido

En una realización preferida

$R_6$  es hidrógeno o metilo no sustituido, mientras que  $R_{6'}$  es hidrógeno, hidroxilo o metilo no sustituido

65 En una realización preferida

- R<sub>6</sub> y R<sub>6'</sub> ambos son hidrógeno.  
En una realización preferida
- 5 R<sub>7</sub> se selecciona de hidrógeno y metilo sustituido o no sustituido, mientras que R<sub>7'</sub> es hidrógeno.  
En una realización preferida
- 10 R<sub>7</sub> se selecciona de hidrógeno y metilo no sustituido, mientras que R<sub>7'</sub> es hidrógeno.  
En una realización preferida
- R<sub>7</sub> y R<sub>7'</sub> ambos son hidrógeno.  
15 En una realización preferida
- R<sub>8</sub> y R<sub>8'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido.  
En una realización preferida
- 20 R<sub>8</sub> y R<sub>8'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo no sustituido.  
En una realización preferida
- 25 R<sub>8</sub> y R<sub>8'</sub> ambos son hidrógeno.  
En una realización preferida
- R<sub>8</sub> y R<sub>8'</sub> ambos son metilo sustituido o no sustituido.  
30 En una realización preferida
- R<sub>8</sub> y R<sub>8'</sub> ambos son metilo no sustituido.  
35 En una realización preferida
- R<sub>8</sub> y R<sub>8'</sub> forman junto con el carbono al que están unidos un ciclopentilo sustituido o no sustituido.  
En una realización preferida
- 40 R<sub>8</sub> y R<sub>8'</sub> forman junto con el carbono al que están unidos un ciclopentilo no sustituido.  
En una realización preferida
- 45 R<sub>9</sub> se selecciona de hidrógeno y metilo sustituido o no sustituido, mientras que R<sub>9'</sub> es etilo sustituido o no sustituido.  
En una realización preferida
- 50 R<sub>9</sub> se selecciona de hidrógeno y metilo sustituido o no sustituido.  
En una realización preferida
- R<sub>9</sub> se selecciona de hidrógeno y metilo no sustituido.  
55 En una realización preferida
- R<sub>9</sub> es hidrógeno mientras que R<sub>9'</sub> es etilo sustituido o no sustituido.  
En una realización preferida
- 60 R<sub>9</sub> es hidrógeno mientras que R<sub>9'</sub> es etilo no sustituido.  
En una realización preferida
- 65 R<sub>10</sub> se selecciona de hidrógeno y metilo sustituido o no sustituido.

- En una realización preferida  
 $R_{10}$  se selecciona de hidrógeno y metilo no sustituido.
- 5 En una realización preferida  
 $R_{11}$  se selecciona de hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido y etilo sustituido o no sustituido.
- 10 En una realización preferida  
 $R_{11}$  se selecciona de hidrógeno, metilo no sustituido y etilo no sustituido.
- En una realización preferida
- 15  $R_{12}$  se selecciona de hidrógeno y metilo sustituido o no sustituido.
- En una realización preferida
- 20  $R_{12}$  se selecciona de hidrógeno y metilo no sustituido.
- En una realización preferida
- 25  $R_{15}$  es hidrógeno.
- En una realización preferida
- 30 X es un enlace, C=O,  $-C(O)O-$  u  $-O-$ ;
- En una realización preferida
- 35 X es un enlace u  $-O-$ ;
- En una realización preferida
- 40 Y es  $-CH_2-$ ,  $-N(R_y)-$  u  $-O-$ ;
- En una realización preferida
- 45 Y es  $-CH_2-$  u  $-O-$ ;
- En una realización preferida
- 50 Y es  $-S-$ ;
- En una realización preferida
- 55  $R_y$  se selecciona de hidrógeno y metilo sustituido o no sustituido.
- En una realización preferida
- 60  $R_y$  se selecciona de hidrógeno y metilo no sustituido.
- En otra realización preferida
- 65 n es 0, 1 o 2;
- En otra realización preferida
- m es 1 o 2;
- En otra realización preferida
- m es 1, 2 o 3;
- En otra realización preferida

p es 0 o 1;

En otra realización preferida

5 q es 0 o 1;

En otra realización preferida

r es 0, 1 o 2;

10 En otra realización preferida

Y es -O-, q es 1 y r es 2;

15 En otra realización preferida

Y es -CH<sub>2</sub>-, q es 1 y r es 2;

En otra realización preferida

20 Y es -CH<sub>2</sub>-, q es 0 y r es 0;

En otra realización preferida

25 Y es -O-, q es 0 y r es 1;

En otra realización preferida

Y es -NR<sub>y</sub>-, q es 1 y r es 2, mientras que R<sub>y</sub> es hidrógeno o metilo sustituido o no sustituido.

30 En otra realización preferida

Y es -NR<sub>y</sub>-, q es 1 y r es 2, mientras que R<sub>y</sub> es hidrógeno o metilo no sustituido.

35 En una realización particular

el halógeno es flúor o cloro.

En una realización adicional preferida, los compuestos de fórmula general (I) se seleccionan de

40

EJ.	Nombre químico
1	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
2	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(2-clorofenil)propionamida
3	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(2-metoxifenil)propionamida
4	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(2-fluorofenil)propionamida
5	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-fluorofenil)propionamida

ES 2 760 974 T3

6	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(5-fluoropiridin-2-il)propionamida
7	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(5-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
8	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(4-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
9	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(5-(trifluorometil)piridin-3-il)propionamida
10	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(5-fluoropiridin-3-il)propionamida
11	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propionamida
12	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-4-il)propionamida
13	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(1-feniletil)propionamida
14	<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
15	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -isobutilpropionamida
16	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
17	<i>N</i> -((9-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
18	<i>N</i> -((3-(4-bencilpiperazin-1-il)oxetan-3-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
19	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclohexil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
20	<i>N</i> -((1-(4-fenetilpiperazin-1-il)ciclohexil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
21	<i>N</i> -((1-(4-fenetilpiperazin-1-il)ciclohexil)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida

ES 2 760 974 T3

22	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
23	<i>N</i> -((1-metil-4-(4-fenetilpiperazin-1-il)piperidin-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
24	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)- <i>N</i> -(4-etoxifenil)propionamida
25	<i>N</i> -(2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
26	<i>N</i> -(2-metil-2-(4-fenetilpiperazin-1-il)propil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
27	<i>N</i> -(2-metil-2-(4-fenetilpiperazin-1-il)propil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
28	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
29	<i>N</i> -((1-(4-fenetilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
30	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
31	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(piridin-4-il)propionamida
32	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(2-metoxifenil)propionamida
33	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(5-fluoropiridin-2-il)propionamida
34	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(2-clorofenil)propionamida
35	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(2-fluorofenil)propionamida
36	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(piridin-3-il)propionamida
37	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-2-metoksi- <i>N</i> -fenilacetamida

ES 2 760 974 T3

38	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetraidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)tiofeno-2-carboxamida
39	<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2-metoksi- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida
40	<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetraidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida
41	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)- <i>N</i> -feniltiazol-2-carboxamida
42	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)- <i>N</i> -feniltiofeno-2-carboxamida
43	<i>N</i> -(2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)-2-metoksi- <i>N</i> -fenilacetamida
44	<i>N</i> -(2-metil-2-(4-fenetilpiperazin-1-il)propil)- <i>N</i> -fenilfuran-2-carboxamida
45	3-etil-1-(2-metil-2-(4-fenetilpiperazin-1-il)propil)-1-fenilurea
46	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-2-metoksi- <i>N</i> -fenilacetamida
47	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)tiofeno-2-carboxamida
48	1-(2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)-3-etil-1-fenilurea
49	1-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-3-etil-1-(piridin-2-il)urea
50	3-etil-1-((1-(4-fenetilpiperazin-1-il)ciclohexil)metil)-1-fenilurea
51	2-metoksi- <i>N</i> -(2-metil-2-(4-fenetilpiperazin-1-il)propil)- <i>N</i> -fenilacetamida
52	1-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-3-etil-1-fenilurea
53	3-etil-1-((1-(4-fenetilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-1-fenilurea



ES 2 760 974 T3

54	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(2-hidroxifenil)propionamida
55	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(2-hidroxifenil)propionamida
56	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
57	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-cianofenil)propionamida
58	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-cianopiridin-2-il)propionamida
59	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
60	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-ciano-6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
61	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)propionamida
62	<i>N</i> -(3-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)propionamida
63	<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
64	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida
65	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)propionamida
66	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
67	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
68	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-cianopiridin-2-il)propionamida
69	<i>N</i> -(2-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida

ES 2 760 974 T3

70	<i>N</i> -(2-(4-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
71	<i>N</i> -(2-fluorofenil)- <i>N</i> -(2-(4-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)propionamida
72	<i>N</i> -(2-(4-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
73	<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -(2-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)propionamida
74	<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -(2-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)propionamida
75	<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -(2-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)propionamida
76	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(2-(trifluorometil)piridin-3-il)propionamida
77	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida
78	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(4-(trifluorometil)piridin-3-il)propionamida
79	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(3-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
80	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(3-cianopiridin-2-il)propionamida
81	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(4-fluorofenil)propionamida
82	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida
83	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
84	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)propionamida
85	<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida

ES 2 760 974 T3

86	<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
87	<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
88	<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
89	<i>N</i> -((9-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
90	<i>N</i> -((4-(1-bencilpiperidin-4-il)tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
91	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
92	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(tiazol-2-il)propionamida
93	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(5-fluoropiridin-3-il)propionamida
94	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(5-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
95	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(3-fluorofenil)propionamida
96	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(3-cianofenil)propionamida
97	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)propionamida
98	<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)propionamida
99	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -etilpropionamida
100	<i>N</i> -((4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il)tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
101	<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida

## ES 2 760 974 T3

102	<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
103	<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((4-(4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
104	<i>N</i> -((4-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
105	<i>N</i> -((4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
106	<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
107	<i>N</i> -((4-(4-(5-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
108	<i>N</i> -((4-(4-(3,4-difluorobencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
109	<i>N</i> -((4-(4-(6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
110	<i>N</i> -((4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
111	<i>N</i> -((4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
112	<i>N</i> -((4-(4-(1-metoxipropan-2-il)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
113	<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((1-(4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)propionamida
114	<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((1-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)propionamida
115	<i>N</i> -((1-(4-(4-acetamidobencil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
116	<i>N</i> -((1-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
117	<i>N</i> -((1-(4-(3,4-difluorobencil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida

ES 2 760 974 T3

118	<i>N</i> -((1-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
119	<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((1-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)propionamida
120	<i>N</i> -((1-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
121	<i>N</i> -((1-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
122	<i>N</i> -((1-(4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
123	<i>N</i> -((1-(4-isobutilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
124	<i>N</i> -((1-(4-isopentilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
125	<i>N</i> -metil-4-((4-(4-(( <i>N</i> -fenilpropionamido)metil)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzamida
126	<i>N</i> -((4-(4-fenetilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
127	<i>N</i> -((4-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
128	<i>N</i> -((4-(4-fenetilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
129	<i>N</i> -((3-(4-fenetilpiperazin-1-il)oxetan-3-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
130	<i>N</i> -((1-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
131	<i>N</i> -metil-4-((4-(1-(( <i>N</i> -fenilpropionamido)metil)ciclopropil)piperazin-1-il)metil)benzamida
132	<i>N</i> -((1-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
133	<i>N</i> -((4-(4-(1-feniletal)l)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida

ES 2 760 974 T3

134	<i>N</i> -((4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
135	<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
136	<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
137	<i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
138	<i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
139	<i>N</i> -((4-(4-sec-butilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
140	<i>N</i> -((4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
141	<i>N</i> -((4-(4-(2-(trifluorometoxi)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
142	<i>N</i> -((4-(4-(2-isobutoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
143	<i>N</i> -((4-(4-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
144	etil 3-(4-(4-(( <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamido)metil)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)piperazin-1-il)propanoato
145	<i>N</i> -((4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
146	<i>N</i> -((4-(4-propilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
147	<i>N</i> -((4-(4-butilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
148	<i>N</i> -((4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
149	<i>N</i> -((4-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida

ES 2 760 974 T3

150	<i>N</i> -((4-(4-(3-etoxipropil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
151	<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
152	<i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
153	<i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
154	<i>N</i> -((4-(4-sec-butilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
155	<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)propionamida
156	<i>N</i> -((4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida
157	<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)propionamida
158	<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)propionamida
159	<i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
160	<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
161	<i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
162	<i>N</i> -((4-(4-sec-butilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
163	<i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
164	<i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
165	<i>N</i> -((4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida

166	<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
167	<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)propionamida
168	<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)propionamida
169	<i>N</i> -((4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida
170	<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)propionamida
171	<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)propionamida
172	<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)propionamida
173	<i>N</i> -((9-(4-isopentilpiperazin-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
174	<i>N</i> -((9-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
175	<i>N</i> -((9-(4-isobutilpiperazin-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
176	<i>N</i> -((9-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
177	<i>N</i> -((4-(1-(2-etoxietil)piperidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
178	<i>N</i> -((4-(1-isobutilpiperidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
179	<i>N</i> -((1-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
180	metil 2-fenil-2-(4-(4-(( <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamido)metil)tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)acetato
181	<i>N</i> -((4-(4-(2-idroxi-1-feniletil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida



182	<i>N</i> -((4-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
183	<i>N</i> -((4-(4-(2-ciclopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
184	<i>N</i> -((4-(4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
185	<i>N</i> -((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
186	<i>N</i> -((4-(4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
187	<i>N</i> -((4-(4-(2-propoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
188	<i>N</i> -((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
189	<i>N</i> -((4-(4-(2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
190	<i>N</i> -((4-(4-(2-fluoro-2-metilpropil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
191	<i>N</i> -((4-(4-(2-Metoxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
192	<i>N</i> -((4-(4-(2-(3-Fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
193	<i>N</i> -((4-(4-(2-hidroxi-2-feniletal)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
194	<i>N</i> -((4-(4-(2-hidroxi-1-feniletal)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
195	<i>N</i> -((4-(4-bencil)piperazin-1-il)piperidin-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

5

En una realización adicional preferida, los compuestos de fórmula general (I) se seleccionan de

ES 2 760 974 T3

EJ.	Nombre químico
196	<i>N</i> -((4-(5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1 <i>H</i> )-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
197	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclobutil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
198	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -tiopiran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
199	<i>N</i> -((4-(5-isobutilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1 <i>H</i> )-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
200	<i>N</i> -((4-(5-(2-etoxietil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1 <i>H</i> )-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
201	<i>N</i> -((4-(4-(2-(piridin-3-il)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
202	<i>N</i> -((1-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)ciclobutil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
203	<i>N</i> -((1-(4-isobutilpiperazin-1-il)ciclobutil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
204	<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -tiopiran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida

205	<i>N</i> -((4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -tiopiran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
206	<i>N</i> -((4-(4-(2-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida

5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización muy preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde

10 *m* es 1 o 2, *n* es 0 o 1, *p* es 0 o 1, *X* es un enlace u -O-, *R*<sub>1</sub> es fenilo sustituido o no sustituido o piridina sustituida o no sustituida, *R*<sub>2</sub> es fenilo sustituido o no sustituido, piridina sustituida o no sustituida o isopropilo sustituido o no sustituido y *R*<sub>3</sub> es etilo sustituido o no sustituido;

15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

20 En otra realización muy preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde

25 *m* es 1, *n* es 0, *p* es 0, *X* es un enlace u -O-, *R*<sub>1</sub> es fenilo sustituido o no sustituido o piridina sustituida o no sustituida, *R*<sub>2</sub> es fenilo sustituido o no sustituido, piridina sustituida o no sustituida o isopropilo sustituido o no sustituido y *R*<sub>3</sub> es etilo sustituido o no sustituido;

30 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización muy preferida, el compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I) es un compuesto donde

35 *m* es 1, *n* es 0, *p* es 0, *X* es un enlace *R*<sub>1</sub> es fenilo sustituido o no sustituido o piridina sustituida o no sustituida, *R*<sub>2</sub> es fenilo sustituido o no sustituido, piridina sustituida o no sustituida o isopropilo sustituido o no sustituido y *R*<sub>3</sub> es etilo sustituido o no sustituido;

40 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I),

45 el halógeno es flúor, cloro, yodo o bromo;

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un

racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

5 En la realización más preferida del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I),

el halógeno es flúor o cloro

10 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

15 En una realización del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I),

el haloalquilo es  $-CF_3$ ;

20 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula general (I),

25 el haloalcoxi es  $-OCF_3$ ;

30 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

35 Dado que esta invención tiene como propósito proporcionar un compuesto o una serie de compuestos químicamente relacionados que actúen como ligandos duales del receptor  $\sigma_1$  y el receptor opioide  $\mu$  es una realización muy preferida en la que se seleccionan compuestos que actúan como ligandos duales del receptor  $\sigma_1$  y el receptor opioide  $\mu$  y especialmente compuestos que tienen una unión que se expresa como  $K_i$  que es preferiblemente  $< 1000$  nM para ambos receptores, más preferiblemente  $< 500$  nM, aún más preferiblemente  $< 100$  nM.

40 En lo sucesivo, se usa la frase "compuesto de la invención". Esto se referirá a cualquier compuesto de acuerdo con la invención como se describe anteriormente de acuerdo con la fórmula general (I), (I'), (I<sup>2</sup>), (I<sup>3</sup>), (I<sup>4</sup>), (I<sup>5</sup>), (I<sup>6</sup>) o (I<sup>7</sup>).

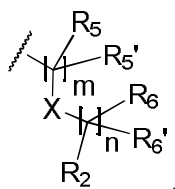
45 Los compuestos de la invención representados por la fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de isómeros o centros quirales dependiendo de la presencia de múltiples enlaces (por ejemplo Z, E). Los enantiómeros, diastereoisómeros o isómeros independientes y sus mezclas quedan contemplados por el alcance de la presente invención.

50 En general, los procesos se describen más adelante en la parte experimental. Los materiales de partida se pueden adquirir de proveedores comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante métodos convencionales.

Un aspecto preferido de la invención también es un proceso para producir un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), siguiendo el esquema 1.

55 Una realización preferida de la invención es un proceso para la producción de un compuesto de acuerdo con fórmula (I), en donde  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_6', R_7, R_7', X, W, m, n$  y  $p$  son tal como se definen en la descripción, siguiendo el esquema 1.

En todos los procesos y usos descritos a continuación y en el esquema 1, los valores de  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_5', R_6, R_6', R_7, R_7', X, W, m, n$  y  $p$  son tal como se definen en la descripción, L es un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato Z es cloro, bromo, hidroxilo, metoxi o etoxi,

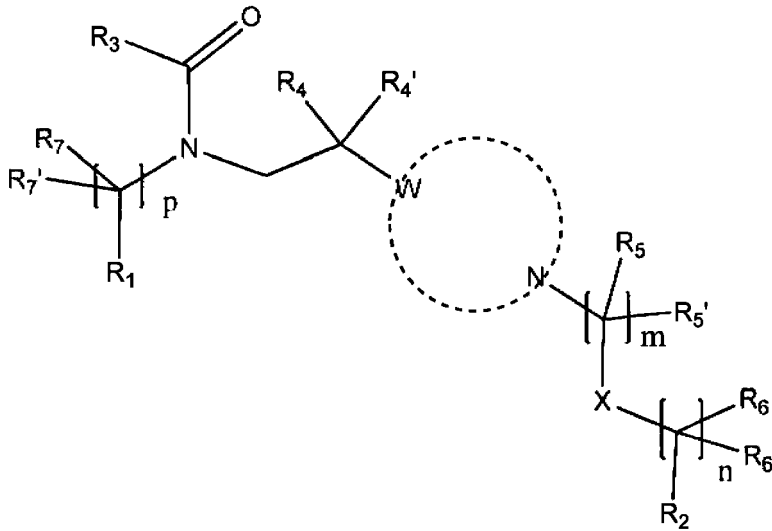


60 Y es

y PG es un grupo protector, tal como bencilo y terc-butoxicarbonilo.

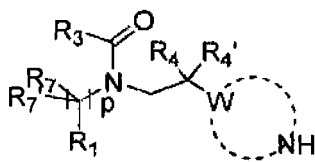
En una realización particular se encuentra un proceso para producir un compuesto de fórmula (I),

5



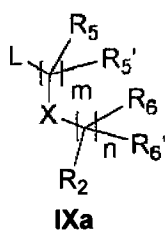
(I)

donde dicho proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)

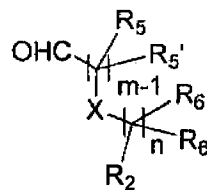


VIII

10 con un compuesto de fórmula (IXa) a través de una reacción de alquilación o (IXb) a través de una reacción de aminación reductora

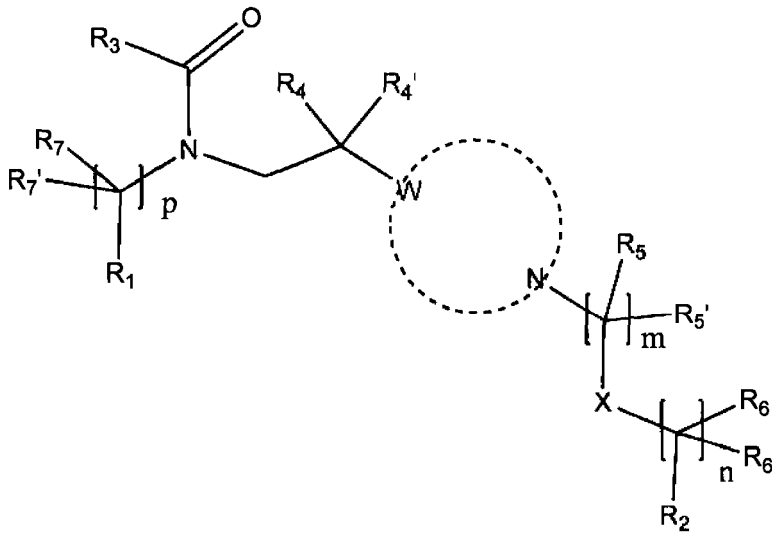


IXa



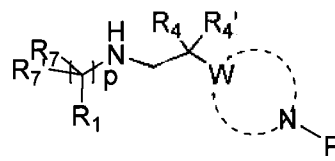
IXb

15 En una realización particular se encuentra un proceso para producir un compuesto de fórmula (I),



(I)

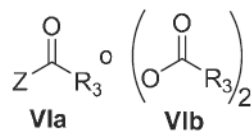
comprendiendo dicho proceso una reacción de acilación de un compuesto de fórmula Vb



**Vb** (P = Y)

5

con un haluro de acilo de fórmula VIa o con un anhídrido de fórmula VIb,

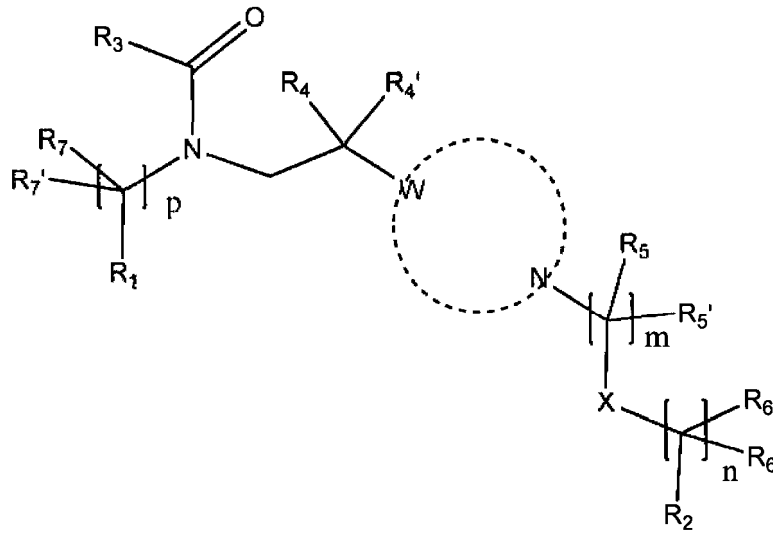


**VIa**

**VIb**

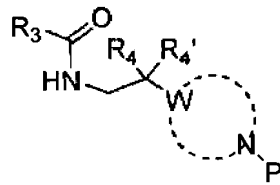
10

En una realización particular se encuentra un proceso para producir un compuesto de fórmula (I),



(I)

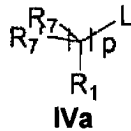
comprendiendo dicho proceso tratar compuestos de fórmula Xb



**Xb (P = Y)**

5

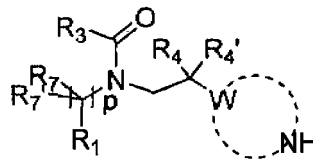
con un reactivo de fórmula Xb con un reactivo de fórmula IVa



**IVa**

10

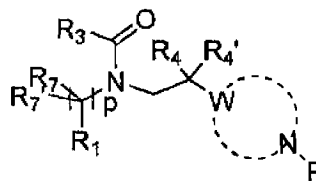
En una realización particular se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula VIII,



**VIII**

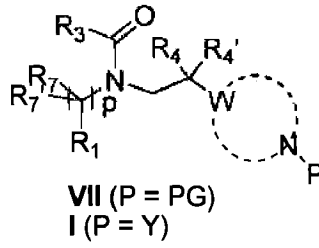
15

comprendiendo dicho proceso desproteger un compuesto de fórmula VII

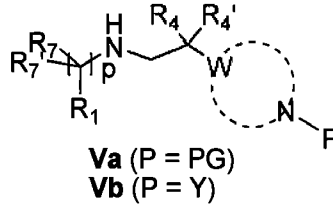


**VII (P = PG)**

En una realización particular se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula VII o I

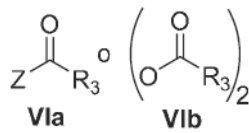


comprendiendo dicho proceso una reacción de acilación de un compuesto de fórmula Va o Vb, respectivamente



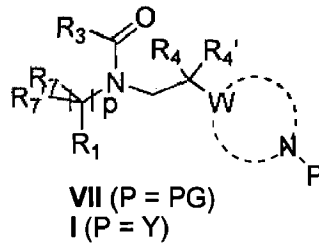
5

con un haluro de acilo de fórmula VIa o con un anhídrido de fórmula VIb,



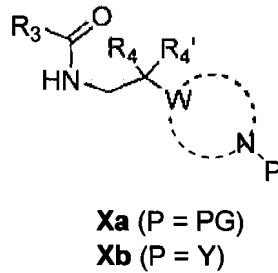
10

En una realización particular se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula VII o I

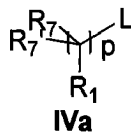


15

comprendiendo dicho proceso tratar compuestos de fórmula Xa o Xb, respectivamente



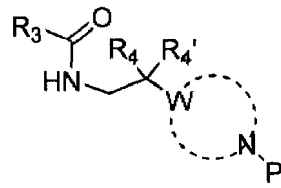
con un reactivo de fórmula IVa



20

En una realización particular se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula Xa o Xb



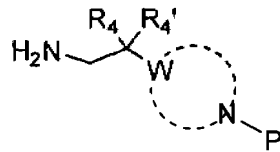


**Xa** (P = PG)

**Xb** (P = Y)

comprendiendo dicho proceso una acilación o formación de urea de un compuesto de fórmula IIIa o IIIb, respectivamente

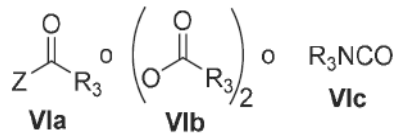
5



**IIIa** (P = PG)

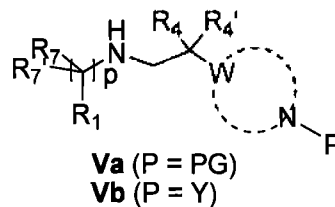
**IIIb** (P = Y)

con un compuesto VIa, VIb o VIc



10

En una realización particular se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula Va o Vb,

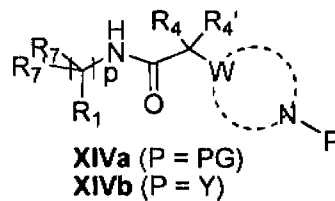


**Va** (P = PG)

**Vb** (P = Y)

15

comprendiendo dicho proceso la reducción de compuestos de fórmula XIVa o XIVb, respectivamente

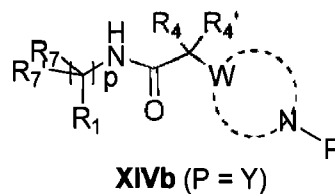


**XIVa** (P = PG)

**XIVb** (P = Y)

20

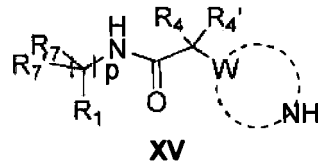
En una realización particular se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula XIVb,



**XIVb** (P = Y)

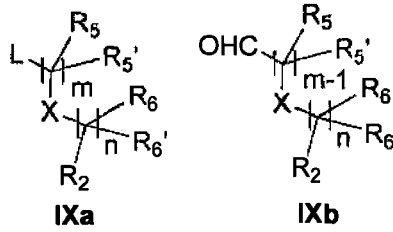
25

comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar un compuesto de fórmula XV

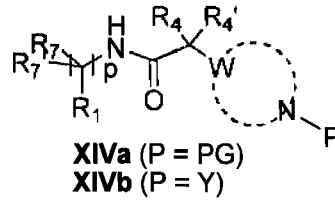


con un compuesto de fórmula IXa a través de una reacción de aminación reductora o IXb a través de una reacción de alquilación

5

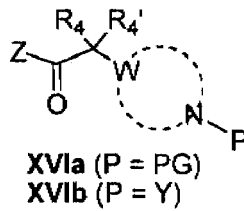


En una realización particular se proporciona un proceso para la producción de compuestos de fórmula XIVa o XIVb,



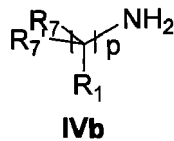
10

comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar un compuesto de fórmula XVIa o XVIb, respectivamente



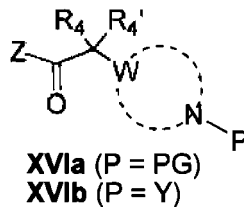
15

con aminas de fórmula IVb



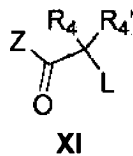
20

En una realización particular se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula XVIa o XVIb

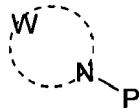


25

comprendiendo dicho proceso una alquilación de un compuesto de fórmula XI



con derivados de fórmula XIIIa y XIIIb, respectivamente

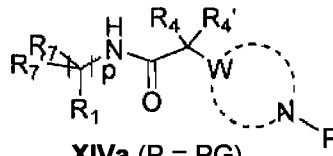


**XIIIa** (P = PG)

**XIIIb** (P = Y)

W=-NH-

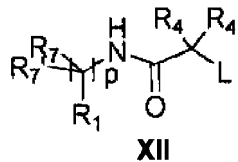
5 En una realización particular se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula XIVa o XIVb,



**XIVa** (P = PG)

**XIVb** (P = Y)

10 comprendiendo dicho proceso una reacción de alquilación de un compuesto de fórmula XII



**XII**

con los correspondientes derivados de fórmula XIIIa o XIIIb,

15

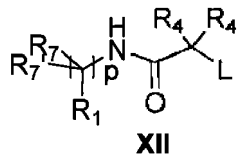


**XIIIa** (P = PG)

**XIIIb** (P = Y)

W=-NH-

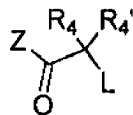
En una realización particular se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula XII



**XII**

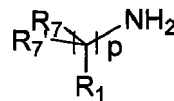
20

comprendiendo dicho proceso una reacción de acilación entre un compuesto de fórmula XI



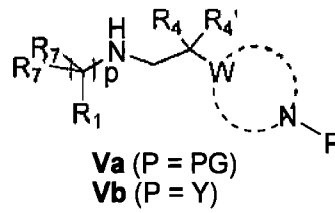
**XI**

25 y una amina de fórmula IVb

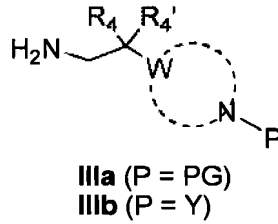


**IVb**

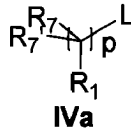
En una realización particular se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula Va o Vb,



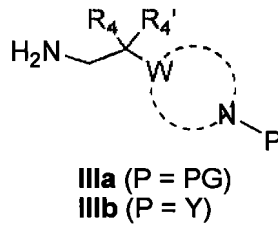
5 comprendiendo dicho proceso hacer reaccionar un compuesto de fórmula general IIIa o IIIb, respectivamente,



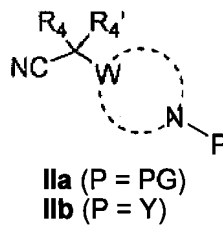
con un compuesto de fórmula IVa



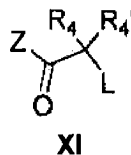
10 En una realización particular se proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula IIIa o IIIb,



15 comprendiendo dicho proceso la reducción de un nitrilo en un compuesto de fórmula IIa o IIb, respectivamente

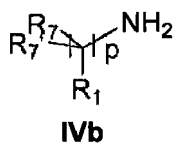


20 En otra realización particular un compuesto de fórmula (XI),



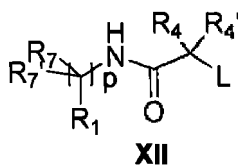
se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

25 En otra realización particular un compuesto de fórmula (IVb)



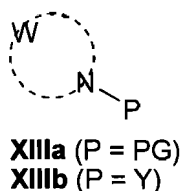
se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

- 5 En otra realización particular un compuesto de fórmula (XII),



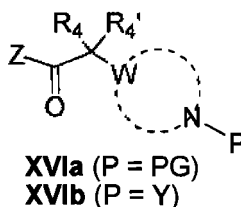
se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

- 10 En otra realización particular un compuesto de fórmula (XIIIa) o (XIIIb),



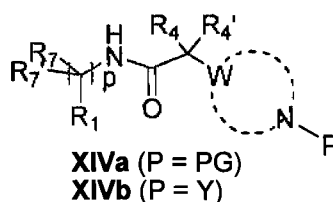
- 15 se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

En otra realización particular un compuesto de fórmula (XVIa) o (XVIb),



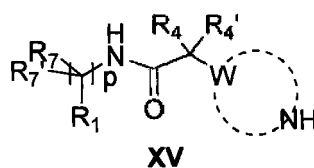
- 20 se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

En otra realización particular un compuesto de fórmula (XIVa) o (XIVb),



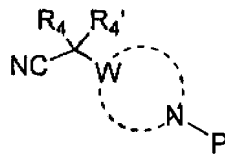
- 25 se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

En otra realización particular un compuesto de fórmula (XV),



- 30 se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

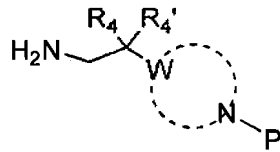
En otra realización particular un compuesto de fórmula (IIa) o (IIb),



**IIa** (P = PG)  
**IIb** (P = Y)

se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

5 En otra realización particular, se usa un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb),

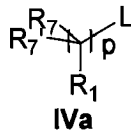


**IIIa** (P = PG)  
**IIIb** (P = Y)

se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

10

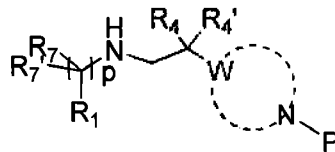
En otra realización particular un compuesto de fórmula (IVa),



**IVa**

15 se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

En otra realización particular un compuesto de fórmula (Va) o (Vb)

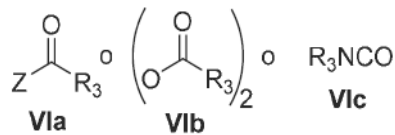


**Va** (P = PG)  
**Vb** (P = Y)

20

se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

En otra realización particular un compuesto de fórmula (VIa), (VIb) o (VIc),

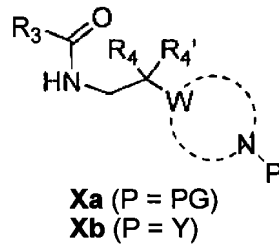


25

se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

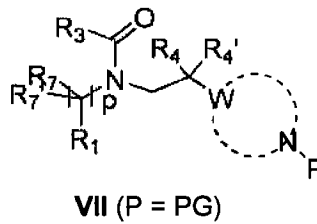
En otra realización particular un compuesto de fórmula (Xa) o (Xb)

30



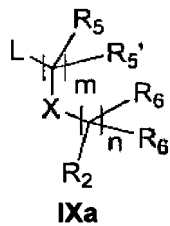
se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

- 5 En otra realización particular un compuesto de fórmula (VII),



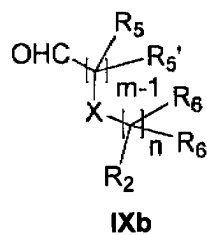
se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

- 10 En otra realización particular un compuesto de fórmula (IXa),



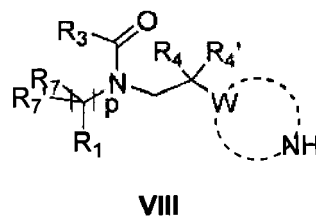
- 15 se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

En otra realización particular un compuesto de fórmula (IXb),



- 20 se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

En otra realización particular un compuesto de fórmula (VIII)



- 25 se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

- 30 Los productos de reacción obtenidos se pueden purificar, si se desea, mediante métodos convencionales, tales como cristalización y cromatografía. Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos

de la invención producen mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si hay centros quirales, los compuestos se pueden preparar en forma racémica o se pueden preparar los enantiómeros individuales ya sea mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución.

5 Una forma farmacéuticamente aceptable preferida de un compuesto de la invención es la forma cristalina, incluyendo dicha forma en una composición farmacéutica. En el caso de las sales y también los solvatos de los compuestos de la invención, los restos de solvente e iónicos adicionales también deben ser atóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas, se pretende que la invención contemple todas estas formas.

10 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención según se ha descrito anteriormente de acuerdo con la fórmula general I, o uno de sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona por tanto composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención, o uno de sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables, junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para su administración a un paciente.

15 Ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

20 En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas se encuentran en forma oral, ya sea sólida o líquida. Formas de dosificación adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, sirope, goma arábica, gelatina, sorbitol, goma de tragacanto o polivinilpirrolidona; rellenos, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes de compresión, por ejemplo, estearato de magnesio; desintegrantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

25 Las composiciones orales sólidas se pueden preparar mediante métodos convencionales de mezcla, relleno o compresión. Se pueden usar operaciones de mezcla reiteradas para distribuir el principio activo por todas aquellas composiciones que empleen grandes cantidades de rellenos. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos se pueden preparar, por ejemplo, mediante granulación por vía húmeda o en seco y opcionalmente se pueden recubrir de acuerdo con métodos muy conocidos en la práctica farmacéutica habitual, en particular con un recubrimiento entérico.

30 Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para administración parenteral, tal como soluciones estériles, suspensiones o productos liofilizados en la forma de dosificación unitaria apropiada. Se pueden usar excipientes adecuados tales como agentes espesantes, agentes tamponantes o surfactantes.

35 Las formulaciones mencionadas se prepararán usando métodos estándar tales como aquellos descritos o a los que se hace referencia en las Farmacopeas españolas y estadounidenses y en textos de referencia similares.

40 La administración de los compuestos o las composiciones de la presente invención se puede realizar mediante cualquier método adecuado tal como infusión intravenosa, preparados orales y administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere la administración oral debido a la conveniencia para el paciente y el carácter crónico de las enfermedades que se han de tratar.

45 Por lo general, la cantidad eficaz administrada de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto seleccionado, la gravedad del trastorno que se esté tratando y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos activos normalmente se administrarán una o más veces al día, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 veces al día, estando las dosis diarias totales típicas en el intervalo de 0,1 a 1000 mg/kg/día.

50 Los compuestos y las composiciones de esta invención se pueden usar con otros fármacos para proporcionar una terapia combinada. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o se pueden proporcionar como una composición independiente que se puede administrar al mismo tiempo o en un momento diferente.

55 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención o uno de sus isómeros o sales farmacéuticamente aceptables en la elaboración de un medicamento.

60 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la invención según se ha descrito anteriormente de acuerdo con la fórmula general I, o uno de sus isómeros o sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como medicamento para el tratamiento del dolor. Preferentemente, el dolor es dolor de moderado a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor debido al cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia. Esto puede incluir alodinia mecánica o hiperalgesia térmica.

65 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la elaboración de un medicamento



para el tratamiento o la profilaxis del dolor.

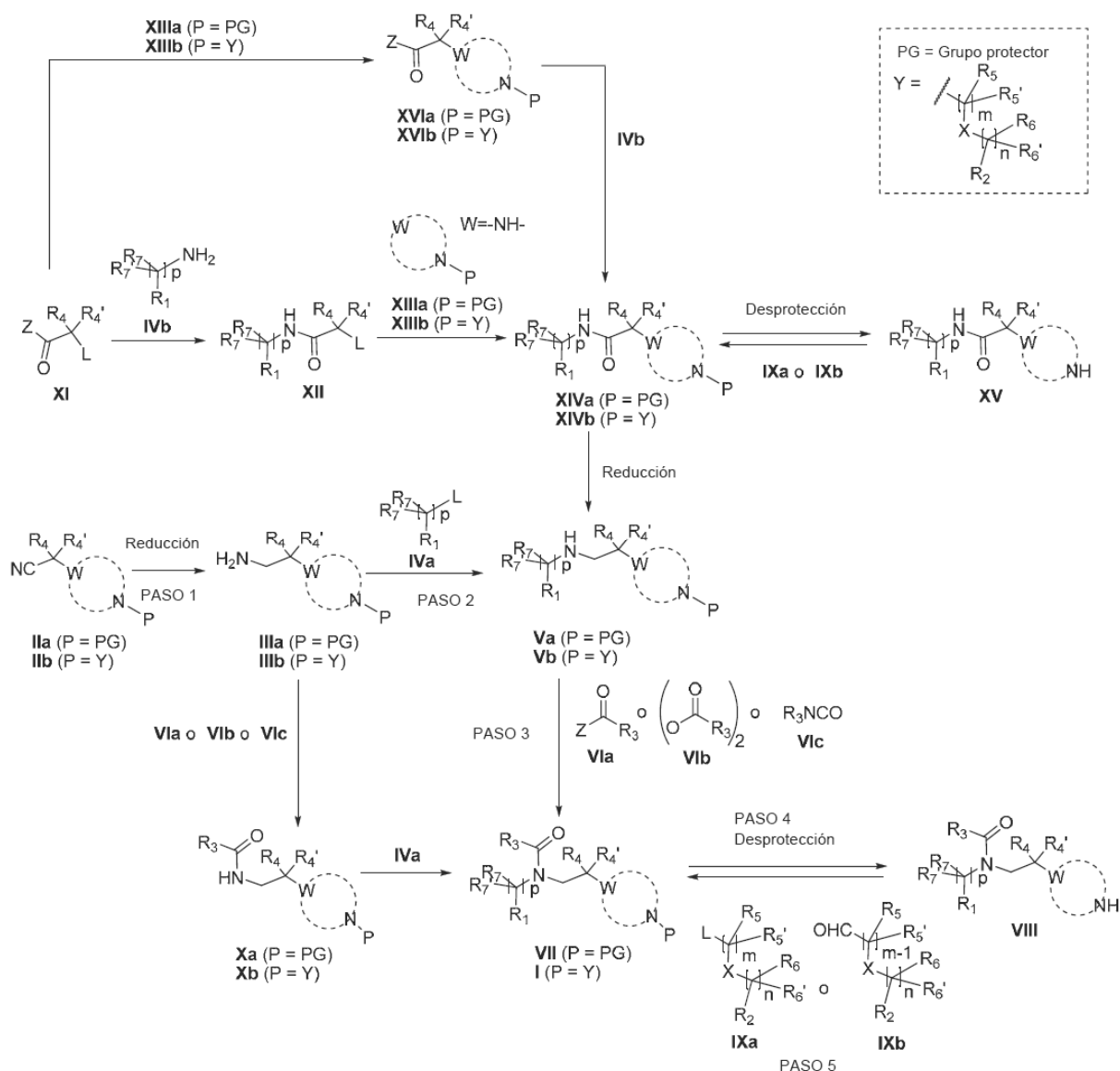
En una realización preferida, el dolor se selecciona de dolor de moderado a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor debido al cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, incluyendo también preferentemente la alodinia mecánica o hiperalgesia térmica.

La presente invención se ilustra a continuación con ayuda de ejemplos.

**EJEMPLOS:**

**Parte experimental general (métodos y equipo para la síntesis y el análisis)**

En el Esquema 1 se describe un proceso para la preparación de compuestos de fórmula general I, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4'</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>5'</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>6'</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>7'</sub>, m, n, p, W y X tienen los significados definidos anteriormente.



Esquema 1

en donde, L es un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato y Z es cloro, bromo, hidroxilo, metoxi o etoxi, Y es el grupo indicado con un cuadrado en el esquema 1 y PG es un grupo protector.

Este proceso se lleva a cabo como se describe a continuación:

Paso 1: La reducción de nitrilo en un compuesto de fórmula IIa o IIb resulta en un compuesto de fórmula general IIIa o IIIb. La reducción puede llevarse a cabo en presencia de un agente reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio, en un solvente adecuado tal como THF o dietiléter, a una temperatura adecuada entre 0°C y temperatura ambiente, preferiblemente a temperatura ambiente. Esta reacción también puede efectuarse con hidrógeno a una presión entre 1 y 10 bares, en un solvente adecuado tal como metanol o etanol, en presencia de níquel Raney, a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

Paso 2: Los compuestos de fórmula general Va o Vb se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general IIIa o IIIb, respectivamente, con un compuesto de fórmula IVa. Dependiendo del significado de p y R<sub>1</sub>, se aplicarán diferentes condiciones de reacción:

a) Cuando p es 0 y R<sub>1</sub> es arilo o heterociclilo, el compuesto IVa es un agente de arilación y L representa halógeno (preferiblemente bromo o yodo) o triflato. Esta reacción de arilación se lleva a cabo en condiciones catalíticas usando un catalizador de paladio o de cobre, en presencia de un ligando adecuado y una base adecuada, en un solvente adecuado y a una temperatura adecuada, preferentemente con calentamiento a la temperatura de reflujo o en un reactor de microondas. Cuando se usan catalizadores de cobre tales como yoduro de cobre, L-prolina es el ligando preferido, se usa preferiblemente fosfato de potasio como la base y dimetilsulfóxido es el solvente de elección. Cuando se usan catalizadores de paladio, tales como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio o diacetato de paladio, 4, 5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (XAMPHOS) o 2,2'-is(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) son los ligandos preferidos, se usan preferiblemente carbonato de cesio o terc-butóxido de sodio como la base y 1,4-dioxano o tolueno son los solventes de elección.

b) Cuando p es 1 o 2, el compuesto IVa es un agente de alquilación y L representa un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato. La reacción de alquilación se lleva a cabo en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, diclorometano, 1,4-dioxano o dimetilformamida, preferiblemente en acetonitrilo, en presencia de una base inorgánica tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina, preferiblemente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente con calentamiento, o de forma alternativa, las reacciones pueden llevarse a cabo en un reactor de microondas. Adicionalmente, puede usarse un agente de activación, tal como NaI.

Paso 3: Los compuestos de fórmula general VII o I se preparan mediante sustitución del grupo NH de compuestos Va o Vb, respectivamente, con métodos apropiados. De esta forma la reacción de acilación de un compuesto de fórmula Va o Vb con un haluro de acilo de fórmula VIa o con un anhídrido de fórmula VIb, se lleva a cabo en presencia de un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, diclorometano, 1,4-dioxano, 1,2-dicloroetano, tolueno o dimetilformamida, en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, piridina o diisopropiletilamina, a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, o de forma alternativa, las reacciones pueden llevarse a cabo en un reactor de microondas.

La formación de un derivado de urea de fórmula general VII o I se lleva a cabo mediante reacción de un compuesto de fórmula Va o Vb con un compuesto de isocianato de fórmula VIc, en un solvente adecuado, tal como diclorometano, en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente a temperatura ambiente.

Para compuestos de fórmula general VII, en donde P es un grupo protector, son necesarios dos pasos adicionales para obtener compuestos de fórmula I:

Paso 4: Un compuesto de fórmula VIII se prepara mediante desprotección de un compuesto de fórmula VII. Si el grupo protector es bencilo la desprotección se lleva a cabo en condiciones de hidrogenación, preferiblemente mediante tratamiento con formato de amonio como fuente de hidrógeno, en presencia de Pd, en un solvente adecuado tal como metanol o etanol, a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente a la temperatura de reflujo. Si el grupo protector es Boc, la desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido inorgánico tal como HCl o ácido trifluoroacético, preferiblemente ácido trifluoroacético, en un solvente adecuado tal como diclorometano, a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente a temperatura ambiente.

Paso 5: A partir de compuestos desprotegidos de fórmula general VIII, los compuestos de fórmula general I pueden prepararse mediante reacción con reactivos adecuados, tal como los de fórmula IXa-b, usando condiciones diferentes dependiendo de la naturaleza del reactivo. Por lo tanto:

La reacción de alquilación con un compuesto de fórmula IXa se lleva a cabo en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, diclorometano, 1,4-dioxano, etanol o dimetilformamida, preferiblemente en acetonitrilo o etanol, en presencia de una base inorgánica tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina, preferiblemente K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente con calentamiento, o de forma alternativa, esta reacción puede llevarse a cabo en un reactor de microondas. Además, se puede usar un agente activante tal como NaI o KI.

La aminación reductora con un compuesto de fórmula IXb, se lleva a cabo en presencia de un reactivo de reducción, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio, en un solvente adecuado, preferiblemente metanol, a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente en un reactor de microondas.

De forma alternativa, la transformación de compuestos de amina de fórmula IIIa o IIIb en compuestos de fórmula VII o I puede llevarse a cabo en un proceso diferente de dos pasos. El primer paso de este proceso alternativo implica acilación o formación de urea con compuestos VIa-c para proporcionar compuestos de fórmula Xa o Xb, respectivamente. Estas reacciones pueden llevarse a cabo bajo las condiciones descritas en el paso 3, En el segundo paso de este proceso alternativo, los compuestos de fórmula general VII o I se preparan mediante tratamiento de compuestos de fórmula Xa o Xb con un reactivo de fórmula IVa. Cuando  $p = 1$  o  $2$  la reacción de alquilación puede llevarse a cabo en un solvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base inorgánica tal como hidruro de sodio, a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente a la temperatura de reflujo.

Adicionalmente, los compuestos intermediarios de fórmula Va o Vb en donde W es nitrógeno pueden obtenerse en un proceso alternativo de dos pasos a partir de compuestos de fórmula general XI. Este proceso implica la reacción de acilación entre un compuesto de fórmula XI y una amina de fórmula IVb para proporcionar derivados de amida de fórmula XII. Esta reacción puede llevarse a cabo en diferentes condiciones dependiendo de la naturaleza de Z. Cuando Z es hidroxilo, la reacción se lleva a cabo usando un reactivo de acoplamiento adecuado tal como *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), *N*-óxido de *N*-[(dimetilamino)-1*H*-1,2,3-triazolo-[4,5-*b*]piridin-1-ilmetileno]-*N*-metilmetanaminio hexafluorofosfato (HATU) o *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato (HBTU), opcionalmente en presencia de 1-hidroxibenzotriazol y una base orgánica tal como trietilamina, en un solvente adecuado tal como diclorometano o dimetilformamida y a una temperatura adecuada, preferiblemente a temperatura ambiente. Cuando Z es cloro de bromo, la reacción de acilación se lleva a cabo en las condiciones previamente descritas en el paso 3,

Los compuestos de fórmula XIVa o XIVb en donde W es nitrógeno se obtienen mediante reacción de alquilación con los correspondientes derivados de fórmula XIIIa o XIIIb, en un solvente adecuado tal como acetonitrilo, en presencia de una base inorgánica tal como  $K_2CO_3$  y a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente con calentamiento.

Para compuestos de fórmula general XIVa, en donde P es un grupo protector, pueden llevarse a cabo dos pasos adicionales para obtener compuestos de fórmula XIVb. La desprotección de compuestos de fórmula XIVa en las condiciones descritas en el paso 4, proporcionan compuestos de fórmula XV. Los compuestos de fórmula XIVb se obtienen mediante alquilación o reacción de aminación reductora de compuestos de fórmula XV con reactivos IXa-b bajo las condiciones descritas en el paso 5,

El paso final de este método alternativo para la preparación de los compuestos intermediarios de fórmula Va o Vb implica la reducción de compuestos de fórmula XIVa o XIVb, respectivamente, con un agente de reducción tal como hidruro de aluminio, en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada entre 0°C y temperatura ambiente, preferiblemente a 0°C.

Como se describe en el esquema 1, el orden de los pasos descritos previamente para la preparación de los compuestos de fórmula XIVa o XIVb puede intercambiarse. Los compuestos de fórmula XVIa y XVIb en el caso en el que Z = hidroxilo, pueden obtenerse mediante alquilación de un compuesto de fórmula XI con derivados de fórmula XIIIa y XIIIb en las condiciones descritas previamente. La reacción de compuestos de fórmula XVIa o XVIb con aminas de fórmula IVb, en las condiciones de reacción de acoplamiento descritas previamente, proporciona las amidas intermediarias XIVa o XIVb.

El proceso descrito mediante los pasos 1 a 5 y los métodos alternativos correspondientes representan la ruta general para la preparación de compuestos de fórmula I. Adicionalmente, los grupos funcionales presentes en cualquiera de las posiciones pueden interconvertirse usando reacciones conocidas por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula II, IV, IX, XI y XIII en donde  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_4', R_5, R_5', R_6, R_6', R_7, R_7', W$  y X tienen los significados tal como se definen anteriormente, están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos convencionales descritos en la bibliografía. Los compuestos II, en donde W es nitrógeno, se preparan mediante reacción de Strecker de cetonas convenientemente sustituidas por compuestos amino de fórmula XIIIa o XIIIb. La preparación de compuestos II en donde W es carbono, implica el tratamiento de un compuesto de nitrilo convenientemente sustituido por cetonas adecuadas en presencia de una base fuerte tal como LDA, deshidratación del alcohol terciario resultante y reducción final del alqueno generado.

## Ejemplos

### Intermediarios y ejemplos

En los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:

- 5 ACN: Acetonitrilo  
AcOH: Ácido acético  
AcOEt: Acetato de etilo
- 10 BINAP: 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo  
Conc: Concentrado
- 15 CH: Ciclohexano  
DCM: Diclorometano  
DCE: 1,2-Dicloroetano
- 20 DIPEA: *N,N*-Diisopropiletilamina  
DMF: Dimetilformamida
- 25 DMSO: Dimetil sulfóxido  
EDC: 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida  
EtOH: Etanol
- 30 Et<sub>2</sub>O: Éter dietílico  
Ej: Ejemplo
- 35 h: Hora/s  
HOBt: hidroxibenzotriazol  
HPLC: Cromatografía líquida de alto rendimiento
- 40 INT: Intermediario  
LDA: diisopropilamida de litio
- 45 LiHMDS: bis(trimetilsilil)amida de litio  
MeOH: Metanol  
MS: Espectrometría de masas
- 50 Min: Minutos  
Cuant: Cuantitativo
- 55 Ret: Retención  
TA: Temperatura ambiente  
Sat: Saturado
- 60 TEA: Et<sub>3</sub>N, Trietilamina  
TFA: Ácido trifluoroacético
- 65 THF: Tetrahidrofurano  
P: Peso

Xamphos: 4, 5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

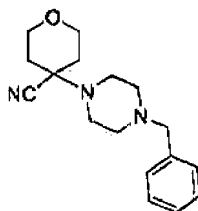
Los siguientes métodos se usaron para obtener los datos de HPLC-MS:

5 A: Columna Acquity UPLC BEH C18 2,1x50 mm, 1,7  $\mu$ m; tasa de flujo 0,61 ml/min; A:  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  10mM; B: ACN; Gradiente: 0,3 min en 98% A, 98% A a 5% A en 2,7 min, 2 min en 5% A, 5% A a 98% A en 0,2 min, 0,55 min en 98% A

10 B: Columna: Acquity BEH C18 2,1x50 mm 1,7 $\mu$ m; tasa de flujo 600  $\mu$ l/min; A:  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  10mM; B: ACN; Gradiente: 0,3 min en 90% A, 90% A a 5% A en 2,7 min, 0,7 min en 5% A, 5% A a 90% A en 0,1 min, 1,2 min en 90% A

15 C: Columna: Gemini-NX 30 x 4,6 mm, 3 $\mu$ m; tasa de flujo: 2,0 ml/min; A:  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  pH 8; B: ACN; Gradiente: 0,5 min en 95% A, 95% A a 0% A en 6,5 min, 1 min en 0% A; 40°C; muestra disuelta en aprox. 1mg/ ml en  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  pH 8/ ACN

**Intermediario 1A. 4-(4-Bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo.**



20 En un matraz de fondo redondo de 2 L, se disolvió dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (10,8 g, 107,8 mmol) en agua (500 ml) junto con metabisulfito de sodio (10,2 g, 54 mmol). La mezcla se dejó agitar a TA durante 1,5 h, luego se agregó bencilpiperazina (19 g, 108 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h y se agregó cianuro de potasio (11,2 g, 173 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitar a TA durante 2 días el sólido formado se filtró y se secó, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (27,8 g, rendimiento 90%).

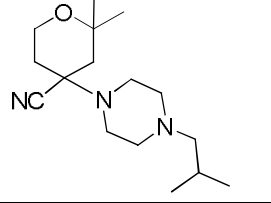
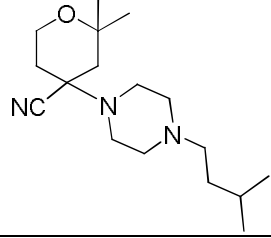
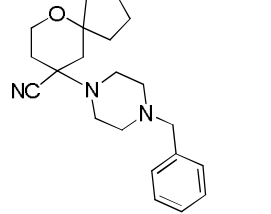
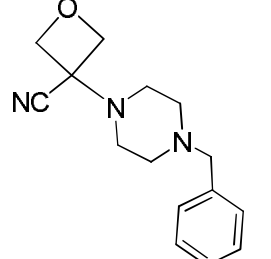
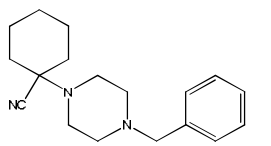
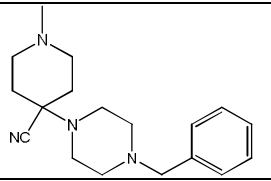
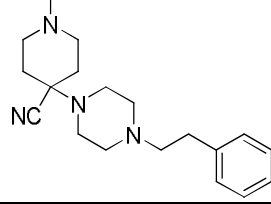
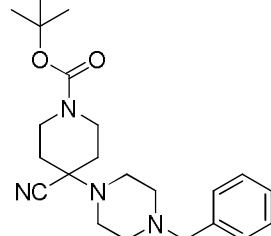
25

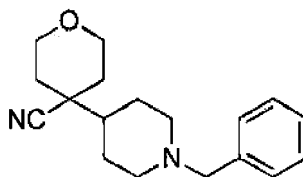
HPLC-MS (Método A): Ret, 1,72 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 286 (M+1).

Este método se usó para la preparación de los Intermediarios 1B-L usando materiales de partida adecuados:

30

INT.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
1B		4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo	A	1,68	252
1C		4-(4-isopentilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo	A	1,70	266
1D		4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo	A	1,98	314

1E		4-(4-isobutylpiperazin-1-yl)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo	A	2,03	280
1F		4-(4-isopentilpiperazin-1-yl)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo	A	1,98	294
1G		9-(4-bencilpiperazin-1-yl)-6-oxaspiro[4,5]decano-9-carbonitrilo	A	2,21	340
1H		3-(4-bencilpiperazin-1-yl)oxetano-3-carbonitrilo	A	1,66	258
1I		1-(piperazin-1-yl)ciclohexanocarbonitrilo	A	2,26	284
1J		4-(4-bencilpiperazin-1-yl)-1-metilpiperidina-4-carbonitrilo	A	1,69	286
1K		1-metil-4-(4-fenilpiperazin-1-yl)piperidina-4-carbonitrilo	A	1,60	313
1L		terc-butyl 4-(4-bencilpiperazin-1-yl)-4-cianopiperidina-1-carboxilato	A	2,28	384

**Intermediario 1N. 4-(1-Bencilpiperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo.**5 a) *tert*-Butil-4-(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il)-4-hidroxipiperidina 1 carboxilato.

A una solución de tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (4,85 g, 43,6 mmol) en THF seco (41 ml), enfriada a -78°C, se agregó por goteo una solución de LDA (30,5 ml, 1,5 M en una mezcla de THF/etilbenceno/heptano, 45,8 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -50°C durante 45 min y luego se enfrió a -78°C. Se agregó una solución de *tert*-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (8,69 g, 43,6 mmol) en THF seco (5,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. Luego, se agregó solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice con un gradiente desde DCM hasta MeOH:DCM (1:9) para obtener el compuesto del título (7,11 g, 53% de rendimiento).

15 HPLC-MS (Método C): Ret, 3,18 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 255 (M+H-56).

b) *tert*-Butil 4-(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato.

20 A una solución del producto obtenido en el paso 1 (6,10 g, 19,7 mmol) en tolueno (71 ml), se agregó sal interna de hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio ("reactivo de Burgess", 7,03 g, 29,5 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C durante toda la noche en una atmósfera de nitrógeno. Luego se enfrió hasta alcanzar TA y se agregaron agua y DCM. La fase acuosa se retroextrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (6,14 g producto bruto, 5,75 g de peso teórico; rendimiento cuantitativo).

25 HPLC-MS (Método C): Ret, 3,91 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 237,1 (M+H-56).

c) *tert*-Butil 4-(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina-1-carboxilato.

30 Una mezcla del producto bruto obtenido en el paso 2 (6,14 g bruto, 19,7 mmol) y paladio (1,23 g, 5%p en carbón, húmedo) en EtOH (115 ml) se agitó a TA bajo 1 bar de H<sub>2</sub> durante toda la noche. Luego los sólidos se retiraron por filtración sobre una almohadilla de celita y el solvente se evaporó hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, gel de sílice, gradiente DCM a MeOH:DCM (1:9) para proporcionar el compuesto del título (4,04 g, 70% de rendimiento).

35 HPLC-MS (Método C): Ret, 3,79 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 239,1 (M+H-56).

## d) 4-(Piperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo trifluoroacetato.

40 A una solución del producto obtenido en el paso 3 (4,0 g, 13,6 mmol) en DCM (40 ml), se agregó TFA (10,4 ml, 136 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. El solvente se evaporó hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un producto bruto (7,18 g, 4,19 g de peso teórico, rendimiento cuantitativo), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

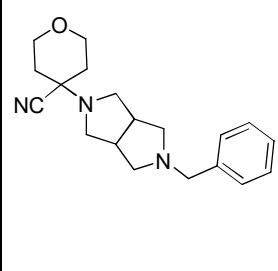
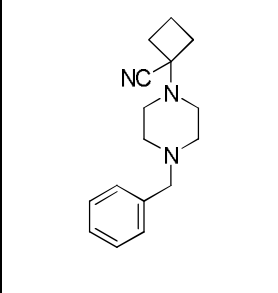
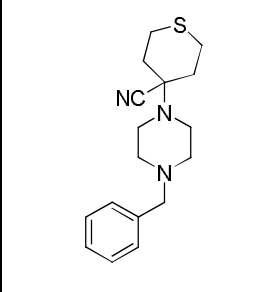
45 HPLC-MS (Método C): Ret, 0,98 min (el pico corresponde a espectro de TIC, no se detectó ningún pico en el detector UV a 210 nm) ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 195,1 (M+H).

## e) Compuesto del título.

50 A una solución del producto bruto obtenido en el paso d (7,18 g bruto, 13,6 mmol) y benzaldehído (1,3 ml, 17,7 mmol) en THF seco (92 ml), se agregó AcOH (1,73 ml, 30,2 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 min y luego se agregó en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (7,99 g, 40,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante toda la noche. Luego, se agregó NH<sub>4</sub>OH conc. (50 ml) cuidadosamente y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron hasta secarse. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea, gel de sílice, gradiente DCM a MeOH:DCM (1:4) para proporcionar el compuesto del título (1,75 g, 45% de rendimiento).

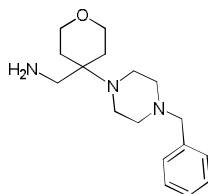
60 HPLC-MS (Método C): Ret, 3,83 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 252,2 (M+H).

Los intermediarios 1O-1Q se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el intermediario 1A usando materiales de partida adecuados

INT	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
1O		4-(5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo	RMN*		
1P		1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclobutanocarbonitrilo	A	2,01	256
1Q		4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carbonitrilo	A	2,13	302

5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,36 – 7,28 (m, 4H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 3,96 (dt, *J* = 12,3, 4,0 Hz, 2H), 3,68 (ddd, *J* = 12,1, 10,6, 2,4 Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,81 – 2,70 (m, 6H), 2,57 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,27 – 2,20 (m, 2H), 2,00 (ddt, *J* = 13,5, 4,0, 2,1 Hz, 2H), 1,84 (ddd, *J* = 13,4, 10,6, 4,2 Hz, 2H).

10 **Intermediario 2A. (4-(4-Bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina.**

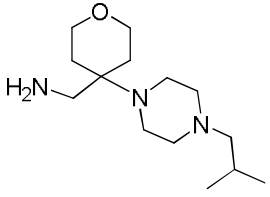
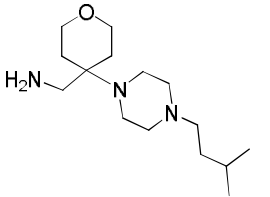
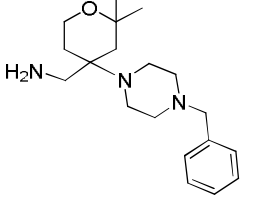
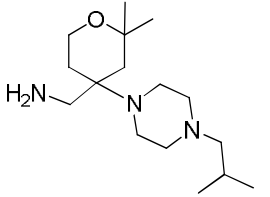
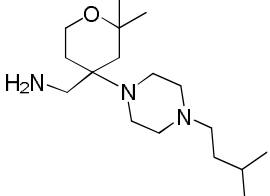


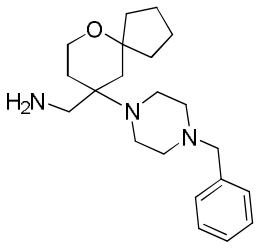
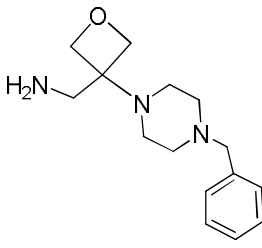
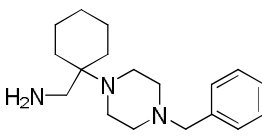
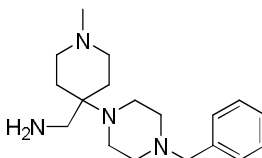
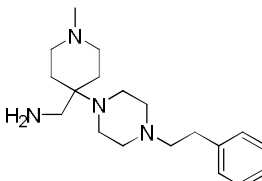
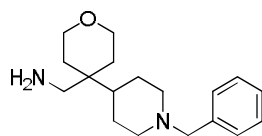
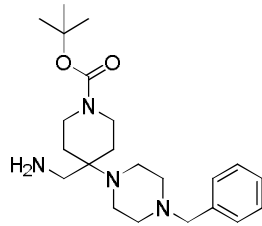
15 Se agregó 4-(4-Bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (INT 1A, 2 g, 7 mmol) en THF/Et<sub>2</sub>O (40/20 ml) a 0°C a una solución agitada de hidruro de aluminio y litio nuevo en Et<sub>2</sub>O (1M, 14 ml, 14 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 h, se agregaron unas pocas gotas de una solución acuosa saturada de tartrato de potasio y sodio y la mezcla se agitó durante toda la noche a TA. Luego, se agregaron agua y AcOEt y la capa acuosa se separó y se extrajo varias veces con AcOEt. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido (1,8 g, 88% de rendimiento).

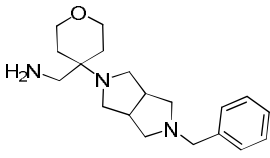
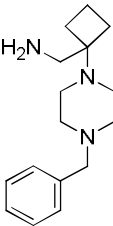
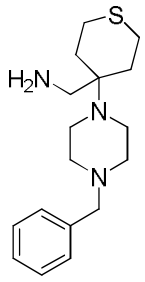
20 HPLC-MS (Método B): Ret, 1,42 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 290 (M+1).



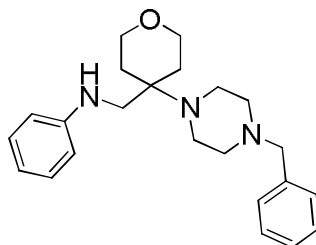
Este método se usó para la preparación de los Intermediarios 2B-2P usando los intermediarios correspondientes 1 como materiales de partida:

INT.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
2B		(4-(4-isobutylpiperazin-1-yl)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina	A	1,05	256
2C		(4-(4-isopentilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina	A	1,11	270
2D		(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina	A	1,47	318
2E		(4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina	A	1,24	284
2F		(4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina	A	1,35	298

2G		(9-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-oxaspiro[4,5]decan-9-il)metanamina	A	1,46	344
2H		(3-(4-bencilpiperazin-1-il)oxetan-3-il)metanamina	A	1,12	262
2I		(1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclohexil)metanamina	C	---	288
2J		(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-metilpiperidin-4-il)metanamina	A	1,13	303
2K		(1-metil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)piperidin-4-il)metanamina	A	1,41	317
2L		(4-(1-bencilpiperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina	C	3,4	289,2
2M		<i>tert</i> -Butil 4-(aminometil)-4-(4-bencilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato	A	1,82	389

2N		(4-(5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina	A	1,24	316,2
2O		(1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclobutil)metanamina	A	1,29	260
2P		(4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metanamina	A	1,49	306

**Intermediario 3A. N-((4-(4-Bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)anilina.**

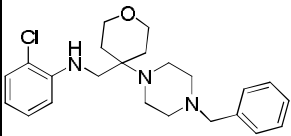
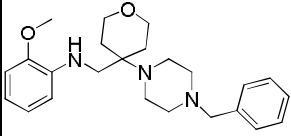
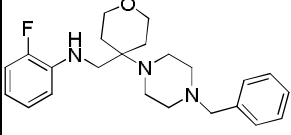
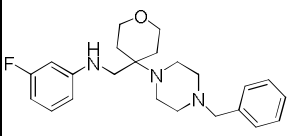
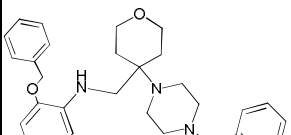
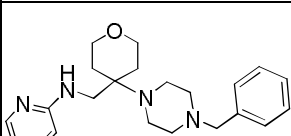
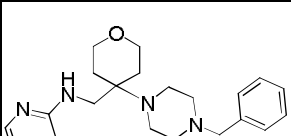
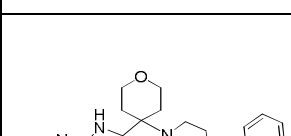


5 Se agregaron (4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (INT 2A, 0,5 g, 1,73 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,16 g, 0,17 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 0,13 g, 0,21 mmol) y <sup>t</sup>BuOK (581 g, 5,18 mmol) a un tubo de Raddley, en nitrógeno y se disolvió en THF anhidro (10 ml). Se agregó bromobenceno (0,41 g, 2,59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante toda la noche. Los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto bruto obtenido de esta forma se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, gradiente CH:AcOEt de (100:0) a (0:100) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,47 g, 74% de rendimiento).

15 HPLC-MS (Método A): Ret, 2,32 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 366 (M+1).

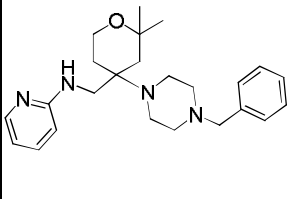
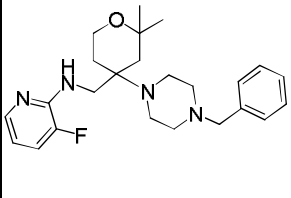
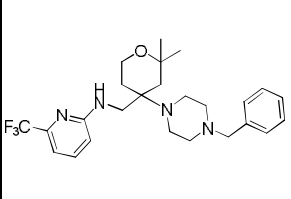
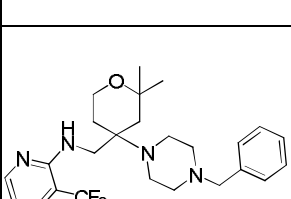
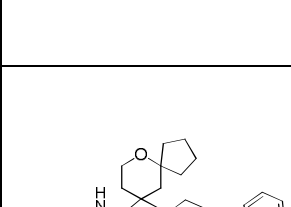
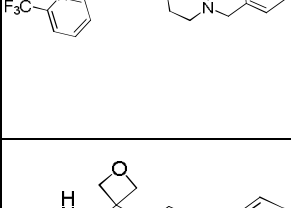
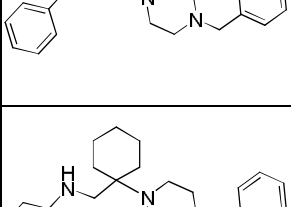
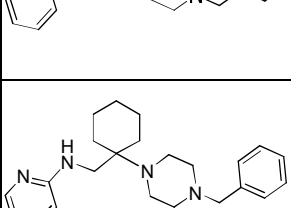
Este método se usó para la preparación de los intermediarios 3B-3AG usando los intermediarios correspondientes 2 como materiales de partida y los haluros requeridos:

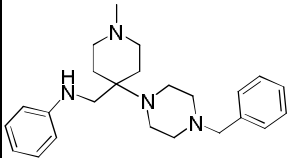
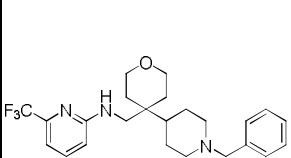
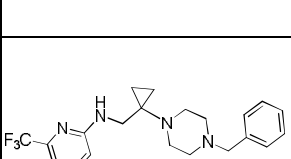
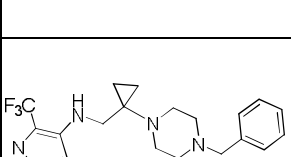
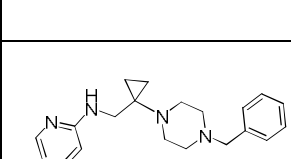
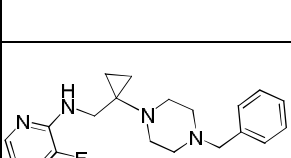
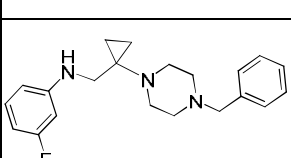
EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)

3B		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-2-cloroanilina	A	2,6	400
3C		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-2-metoxianilina	A	2,36	396
3D		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-2-fluoroanilina	A	2,43	384
3E		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-3-fluoroanilina	A	2,36	384
3F		2-(benciloxi)- <i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)anilina	B	3,30	472
3G		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)piridin-2-amina	A	1,83	367
3H		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-3-fluoropiridin-2-amina	A	2,11	385
3I		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina	A	2,37	435

## ES 2 760 974 T3

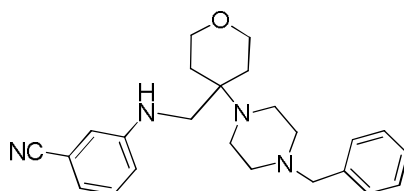
3J		<i>N</i> -((4-(4-benzilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-5-fluoropiridin-2-amina	A	2,00	385
3K		<i>N</i> -((4-(4-benzilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	A	2,28	435
3L		<i>N</i> -((4-(4-benzilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina	A	2,29	435
3M		<i>N</i> -((4-(4-benzilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina	A	2,14	435
3N		<i>N</i> -((4-(4-benzilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-5-fluoropiridin-3-amina	A	1,91	385
3O		<i>N</i> -((4-(4-benzilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-3-amina	A	2,18	435
3P		<i>N</i> -((4-(4-benzilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)piridin-4-amina	A	1,51	367

3Q		N-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina	A	2,11	395
3R		N-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3-fluoropiridin-2-amina	A	2,33	413
3S		N-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina	A	2,54	463
3T		N-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	A	2,61	463
3U		N-((9-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-oxaspiro[4,5]decan-9-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina	B	3,27	489
3V		N-((3-(4-bencilpiperazin-1-il)oxetan-3-il)metil)anilina	A	2,06	338
3W		N-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclohexil)metil)anilina	C		364
3X		N-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-amina	C		365

		il)ciclohexil)metil)piridin-2-amina			
3Y		N-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)anilina	A	2,01	379
3Z		N-((4-(1-bencilpiperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina	C	5,16	434
3AA		N-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina	A	2,48	391
3AB		N-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-2-(trifluorometil)piridin-3-amina	A	2,37	391
3AC		N-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina	A	2,38	391
3AD		N-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-3-fluoropiridin-2-amina	A	2,19	341
3AE		N-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-3-fluoroanilina	B	3,10	340

3AF		N-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-4-(trifluorometil)piridin-3-amina	A	2,35	391
3AG		N-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	A	2,58	391

**Intermediario 3AH. 3-((4-(4-Bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)benzonitrilo.**



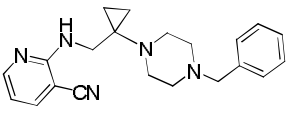
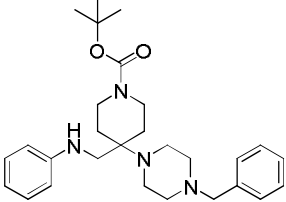
5 Se agregaron (4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (INT 2A, 0,15 g, 0,518 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,047g, 0,052 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (XAMPHOS) (0,036, 0,062 mmol) y <sup>t</sup>BuOK (0,149 g, 1,55 mmol) a un tubo de Raddley, en nitrógeno y se disolvió en tolueno anhidro (5 ml). Se agregó 3-bromobenzonitrilo (0,141 g, 0,777 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, La capa acuosa se extrajo dos veces y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se filtraron y se concentraron. El producto bruto obtenido de esta forma se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, DCM a MeOH:DCM (0,5:9,5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,179 g, 80% de rendimiento).

15 HPLC-MS (Método A): Ret, 2,24 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 391 (M+1).

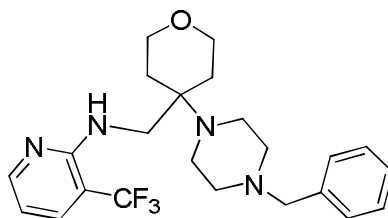
Este método se usó para la preparación de los intermediarios 3AI-3AL usando el intermediario 2A como material de partida y los correspondientes haluros:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
3AI		N-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-4-fluoroanilina	A	2,31	384
3AJ		N-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-3-amina	A	1,74	367



3AK		2-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metilamino)nicotinonitrilo	A	2,18	248
3AL		tert-Butil 4-(4-bencilpiperazin-1-il)-4-((fenilamino)metil)piperidina-1-carboxilato	A	2,74	465

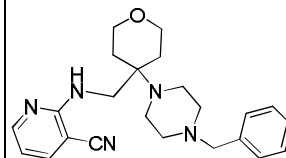
**Intermediario 3AM. N-((4-(4-Bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina**

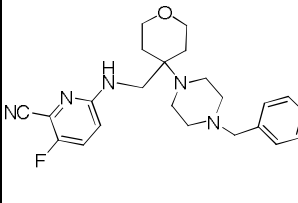
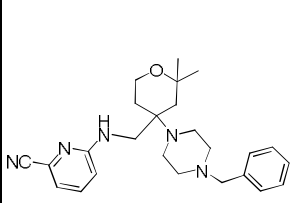
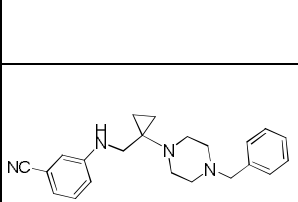
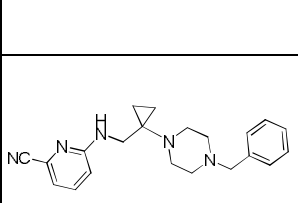


5 Se agregaron (4-(4-Bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (INT 2A, 0,15 g, 0,518 mmol), acetato de paladio(II) (0,023 g, 0,104 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP, 0,097 g, 0,155 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,253 g, 0,777 mmol) a un tubo de Raddley, en nitrógeno y se disolvió en tolueno anhidro (8 ml). Se agregó 2-bromo-3-(trifluorometil)piridina (0,140 g, 0,622 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante toda la noche. El solvente se evaporó y el producto bruto obtenido de esta forma se purificó mediante cromatografía instantánea en alúmina neutra, gradiente CH:AcOEt de (100:0) a (92:8) para proporcionar el compuesto del título como un aceite (0,069 g, 31% de rendimiento).

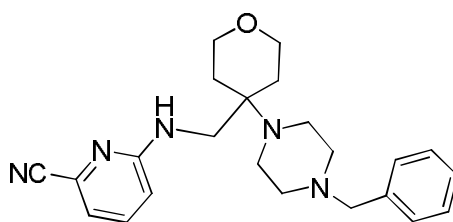
10 HPLC-MS (Método A): Ret, 2,41 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 435 (M+1).

15 Este método se usó para la preparación de los siguientes intermediarios usando el intermediario 2A como material de partida y los correspondientes haluros:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
3AN		2-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)nicotinonitrilo	A	2,06	392

3AO		6-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-fluoropicolinonitrilo	A	2,10	410
3AP		6-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)picolinonitrilo	A	2,24	420
3AQ		3-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metilamino)benzonitrilo	A	2,34	347
3AR		6-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metilamino)picolinonitrilo	A	2,71	348

**Intermediario 3AS. 6-((4-(4-Bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)picolinonitrilo**

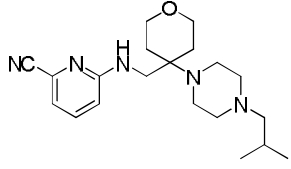
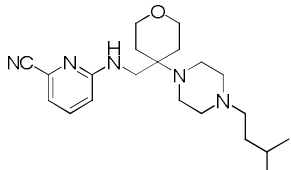
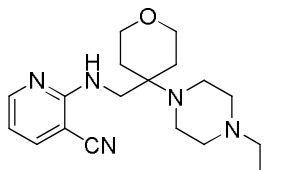
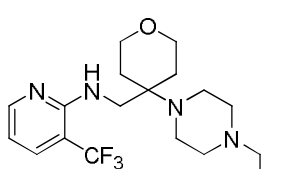
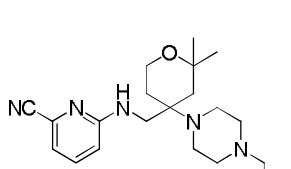
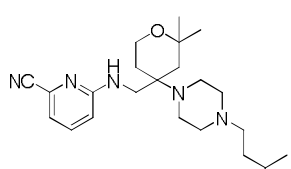


5 Se agregaron (4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (INT 2A, 1 g, 3,45 mmol), acetato de paladio(II) (0,077 g, 0,35 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (XAMPHOS, 0,30 g, 0,52 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,69 g, 5,18 mmol) a un matraz en nitrógeno y se disolvió en tolueno anhidro (100 ml). Se agregó 6-bromopicolinonitrilo (0,984 g, 5,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante toda la noche. El solvente se evaporó y el producto bruto obtenido de esta forma se diluyó con DCM (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se acidificó con 10% HCl y se agitó durante 10 min. Las capas se separaron y la fase orgánica se extrajo 10% HCl. La fase acuosa se lavó con DCM y se trató con 20% NaOH hasta alcanzar pH 12, La fase acuosa se extrajo con AcOEt y las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, rendimiento 40 %).

15 HPLC-MS (Método A): Ret, 2,05 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 392 (M+1).

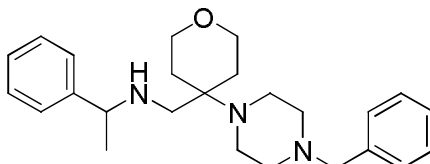
Este método se usó para la preparación de los intermediarios 3AT-3AY usando los intermediarios correspondientes 2 como material de partida y los haluros requeridos:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret	MS

				(min)	(M+H)
3AT		6-((4-(4-isobutylpiperazin-1-yl)tetrahydro-2H-piran-4-yl)metilamino)picolinoni trilo	A	1,88	358
3AU		6-((4-(4-isopentilpiperazin-1-yl)tetrahydro-2H-piran-4-yl)metilamino)picolinoni trilo	A	1,88	372
3AV		2-((4-(4-isobutylpiperazin-1-yl)tetrahydro-2H-piran-4-yl)metilamino)nicotinoni trilo	A	1,98	358
3AW		N-((4-(4-isobutylpiperazin-1-yl)tetrahydro-2H-piran-4-yl)metil)-3-(trifluorometil)piridin-2-amina	A	2,53	401
3AX		6-((4-(4-isobutyl-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-yl)metilamino)picolinoni trilo	A	2,17	386
3AY		6-((4-(4-isopentil-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-yl)metilamino)picolinoni trilo	A	2,56	400

		il)metilamino)picolinoni trilo			
--	--	-----------------------------------	--	--	--

**Intermediario 3AZ. N-((4-(4-Bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1-feniletanamina.**



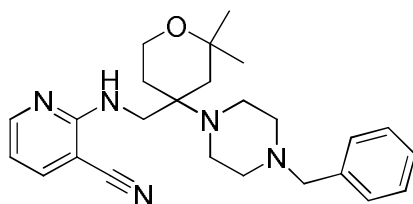
5 Se agregó (1-bromoetil)benzene (57 mg, 0,31 mmol) a una solución de (4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (INT 2A, 50 mg, 0,17 mmol) y  $K_2CO_3$  (71 mg, 0,52 mmol) en ACN (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante toda la noche y luego se enfrió hasta TA. Se agregó AcOEt (10 ml) y solución saturada acuosa de  $NaHCO_3$  (10 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite (68 mg, rendimiento 99%).

10 HPLC-MS (Método A): Ret, 3,23 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 394 (M+1).

15 Este método se usó para la preparación de los intermediarios 3BA- 3BC usando el intermediario 2A como material de partida y los correspondientes agentes de alquilación:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
3BA		N-bencil-1-(4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina	A	1,97	380
3BB		N-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2-metilpropan-1-amina	A	1,72	346
3BC		N-bencil-1-(1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metanamina	A	2,07	335

**Intermediario 3BD. 2-((4-(4-Bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)nicotinonitrilo.**



5 Una mezcla de (4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (INT 2D, 272 mg, 0,86 mmol),  $K_3PO_4$  (364 mg, 1,72 mmol), CuI (32,7 mg, 0,17 mmol), L-prolina (29,6 mg, 0,26 mmol) y 2-bromonicotinonitrilo (172,8 mg, 0,94 mmol) en DMSO (10 ml), bajo una atmósfera de nitrógeno se calentó con irradiación de microondas durante 80 min a 90°C. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se secó y se concentró hasta secarse. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en alúmina neutra, gradiente CH:AcOEt 5% para proporcionar el compuesto del título (120 mg, rendimiento 33%).

10 HPLC-MS (Método F): Ret, 2,27 min; ESI<sup>+</sup>-MS  $m/z$ , 420 (M+1).

Este método se usó para la preparación de los intermediarios 3BE-3BG usando los intermediarios correspondientes 2 y los haluros requeridos:

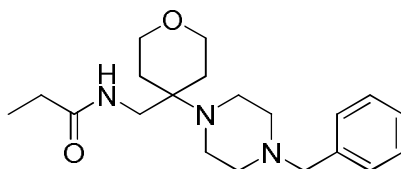
EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
3BE		2-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-6-(trifluorometil)nicotinonitrilo	A	2,54	460
3BF		N-((1-metil-4-(4-fenetilpiperazin-1-il)piperidin-4-il)metil)anilina	A	2,06	393
3BG		N-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)-4-etoxianilina	A	2,03	423

15 Los intermediarios 3BH-3BJ se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el intermediario 3A usando materiales de partida adecuados

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
----	------------	----------------	--------	-----------	----------

3BH		<i>N</i> -((4-(5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina	A	2,38	462
3BI		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclobutil)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina	A	2,59	405
3BJ		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina	A	2,70	451

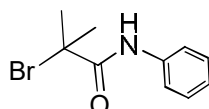
**Intermediario 4A. *N*-((4-(4-Bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)propionamida**



5 Se agregó cloruro de propionilo (358  $\mu$ L, 4,33 mmol) a una solución de (4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (INT 1A, 1,2 g, 3,94 mmol) y TEA seco (714  $\mu$ L, 5,12 mmol) en DCM (60 ml) a 0°C, bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó alcanzar TA y se agitó durante 5 h. Luego, la mezcla se lavó dos veces con agua y la capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,37 g, rendimiento 96%).

HPLC-MS (Método A): Ret, 1,5 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 346 (M+1).

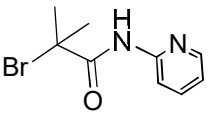
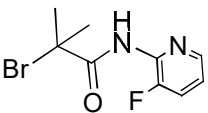
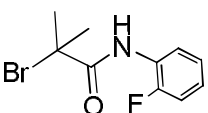
**Intermediario 5A. 2-Bromo-2-metil-N-fenilpropanamida.**



15 Se disolvió anilina (200  $\mu$ L, 2,19 mmol) en DCM (20 ml) y se agregó TEA (917  $\mu$ L, 6,58 mmol). La solución se agitó a 0°C durante 15 min, después de lo cual se agregó bromuro de 2-bromo-2-metilpropanoilo (271  $\mu$ L, 2,19 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante toda la noche. Los componentes volátiles se retiraron al vacío y el residuo se dividió entre AcOEt y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (530 mg, 100% de rendimiento).

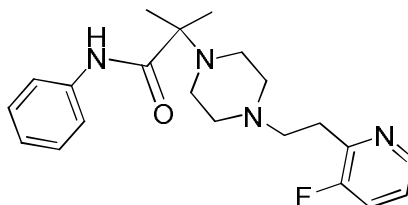
HPLC-MS (Método A): Ret, 1,77 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 244 (M+2).

Este método se usó para la preparación de los siguientes intermediarios usando los productos de partida correspondientes:

EJ.	EST	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
5B			2-bromo-2-metil- <i>N</i> -(piridin-2-il)propanamida	A	1,60	245
5C			2-bromo- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)-2-metilpropanamida	A	1,36	263
5D			2-bromo- <i>N</i> -(2-fluorofenil)-2-metilpropanamida	A	1,85	Sin ionización

5

**Intermediario 6A. 2-(4-(2-(3-Fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-metil-*N*-fenilpropanamida.**



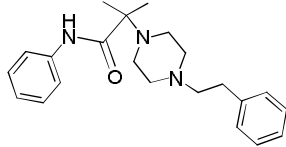
10 Se agregó 2-bromo-2-metil-*N*-fenilpropanamida (INT 5A, 250 mg, 1,03 mmol) a una solución de 1-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)piperazina (259 mg, 1,24 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (428 mg, 3,1 mmol) en ACN (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante toda la noche y luego se enfrió hasta TA. El solvente se concentró al vacío y el residuo se dividió entre AcOEt y 5% NaOH acuoso. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (268 mg, rendimiento 50%).

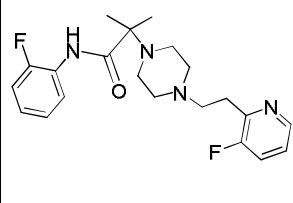
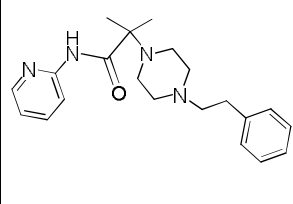
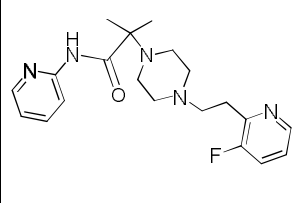
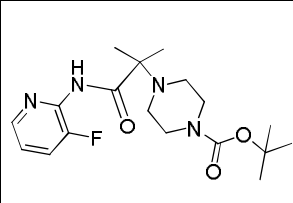
15

HPLC-MS (Método A): Ret, 1,84 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 371 (M+1).

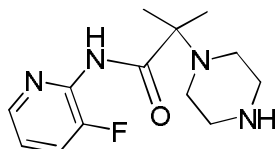
Este método se usó para la preparación de los intermediarios 6B-6F usando los correspondientes derivados de piperazina y bromopropanamidas como materiales de partida:

20

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
6B		2-metil-2-(4-fenilpiperazin-1-il)- <i>N</i> -fenilpropanamida	A	2,00	352

6C		<i>N</i> -(2-fluorofenil)-2-(4-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropanamida	A	1,96	389
6D		2-metil-2-(4-fenetilpiperazin-1-il)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propanamida	A	2,06	353
6E		2-(4-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-metil- <i>N</i> -(piridin-2-il)propanamida	A	1,66	372
6F		<i>tert</i> -Butil 4-(1-(3-fluoropiridin-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)piperazina-1-carboxilato	A	1,81	367

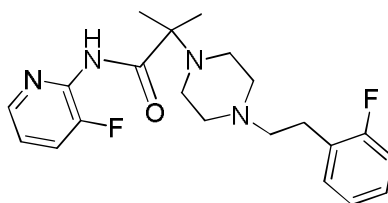
**Intermediario 7. *N*-(3-Fluoropiridin-2-il)-2-metil-2-(piperazin-1-il)propanamida.**



5 Sobre una suspensión de *tert*-Butil 4-(1-(3-fluoropiridin-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-il)piperazina-1-carboxilato (INT 6F, 540 mg, 1,47 mmol) en DCM (15 ml), se agregó TFA (1,1 ml, 14,7 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. El solvente se concentró y se retiró. El residuo bruto se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 ml), se llevó hasta pH 12 con 10% solución acuosa de NaOH y se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (335 mg, rendimiento 86%).

HPLC-MS (Método A): Ret, 0,82 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 267 (M+1).

15 **Intermediario 8A. 2-(4-(2-Fluorofenetil)piperazin-1-il)-*N*-(3-fluoropiridin-2-il)-2-metilpropanamida.**



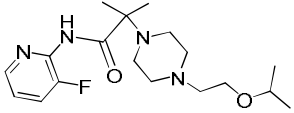
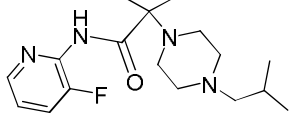
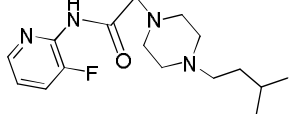
20 Se agregó 1-(2-Bromoetil)-2-fluorobenceno (44  $\mu$ L, 0,31 mmol) a una solución de *N*-(3-fluoropiridin-2-il)-2-metil-2-(piperazin-1-il)propanamida (INT 7, 46 mg, 0,17 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (71,6 mg, 0,52 mmol) en ACN (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante toda la noche y luego se enfrió hasta TA. Se agregaron AcOEt (10 ml) y solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se



concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite (67 mg, rendimiento cuantitativo).

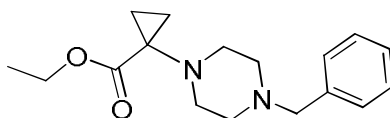
HPLC-MS (Método A): Ret, 1,91 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 389 (M+1).

- 5 Este método se usó para la preparación de los intermediarios 8B-D usando los correspondientes derivados de piperazina como materiales de partida:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
8B		<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)-2-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2-metilpropanamida	A	1,52	353
8C		<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)-2-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2-metilpropanamida	A	1,84	323
8D		<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)-2-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metilpropanamida	A	1,77	337

**Intermediario 9A. Etil 1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato.**

10



a) 2,2'-(Bencilazanodiil)dietanol.

- 15 Se agregaron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,65 g, 62,58 mmol) y (bromometil)benceno (2,96g, 25 mmol) a una solución de 2,2'-azanodiildietanol (2,63 g, 53,08 mmol) en acetona seca (65 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar reflujo durante toda la noche. La suspensión blanca obtenida de esta forma se filtró y el solvente se evaporó para proporcionar 5,6 g como un líquido amarillo, que se disolvió en DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,88, 100% de rendimiento).

20

HPLC-MS (Método A): Ret, 1,14 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 196 (M+1).

b) *N*-Bencil-2-cloro-*N*-(2-cloroetil)etanamina clorhidrato.

- 25 Se agregó dicloruro sulfuroso (35,8ml, 482 mmol) en DCM anhídrido (60 ml), a una solución fría de 2,2'-(bencilazanodiil)dietanol (obtenido en el paso a, 31,4 g, 160 mmol) en DCM (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. El solvente se retiró hasta secarse para proporcionar el compuesto del título (47,2 g, 100% de rendimiento), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

30 HPLC-MS (Método A): Ret, 2,34 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 262 (M+1).

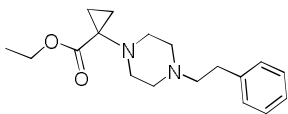
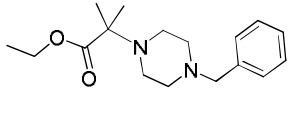
c) Compuesto del título.

Se agregó *N*-bencil-2-cloro-*N*-(2-cloroetil)etanamina clorhidrato (obtenido en el paso previo, 10,37 g, 38,61 mmol) a

5 una solución de etil 1-aminociclopropanocarboxilato clorhidrato (6,4 g, 38,6 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (17,5 g, 208,5 mmol) en EtOH (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 h y durante toda la noche a TA. El solvente se concentró y el producto bruto se diluyó con AcOEt y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyentes CH/AcOEt (100:0 a 0:100) para proporcionar el compuesto del título (2,86 g, 24% de rendimiento).

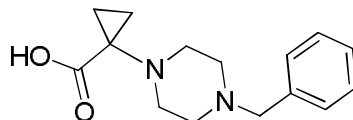
HPLC-MS (Método A): Ret, 2,26 min; ESI<sup>-</sup>-MS *m/z*, 289 (M+1).

10 Este método se usó para la preparación de los intermediarios 9B-9C usando los productos de partida correspondientes:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
9B		etil 1-(4-fenetilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato	A	2,19	303
9C		etil 2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metilpropanoato	A	1,98	291

**Intermediario 10A. Ácido 1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxílico.**

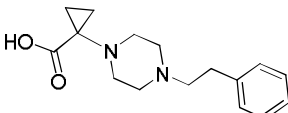
15



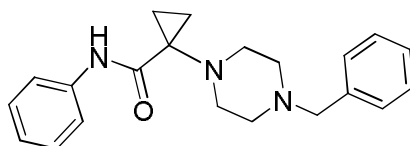
20 A una solución de etil 1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato (INT 9A, 2,36 g, 8,21 mmol) en EtOH (100 ml), se agregó KOH ( 5,4 g, 82,07 mmol) en EtOH (50 ml) y la solución se calentó a 120°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó ácido acético (4,7 ml, 82,07 mmol). Después de agitar la solución durante 10 min, se concentró al vacío. El residuo se agitó con acetato de etilo a TA y el sólido obtenido de esta forma se filtró y se lavó varias veces con agua. Luego, se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (1,76 g, 82% de rendimiento)

25 HPLC-MS (Método A): Ret, 0,98 min; ESI<sup>-</sup>-MS *m/z*, 261 (M+1).

Este método se usó para la preparación de los intermediarios 10B-10C usando los productos de partida correspondientes:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
10B		1-(4-fenetilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxílico ácido	A	1,06	275

10C		2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metilpropanoico acid	A	0,96	263
-----	--	---	---	------	-----

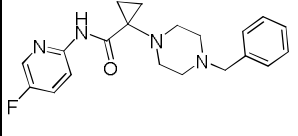
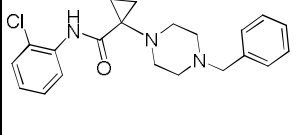
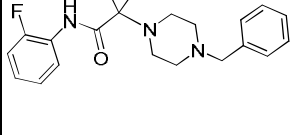
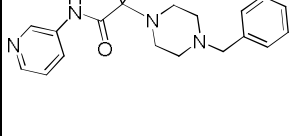
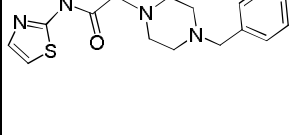
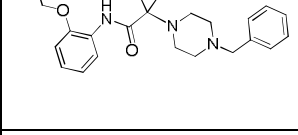
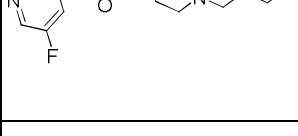
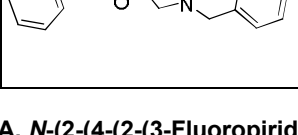
**Intermediario 11A. 1-(4-Bencilpiperazin-1-il)-N-fenilciclopropanocarboxamida.**

5 Una mezcla de ácido 1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxílico (obtenido en el paso previo, 0,18 g, 0,71 mmol) y HOBt (0,22 g, 1,42 mmol) se agregó a una solución de EDC (0,27 g, 1,42 mmol) en DCM (4 ml). Luego se agregaron anilina (97  $\mu$ L, 1,07 mmol) y TEA (495  $\mu$ L, 3,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para obtener un compuesto bruto que se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, gradiente CH:AcOEt de 10 (100:0) a (90:10) para proporcionar el compuesto del título (0,15 g, rendimiento 62%).

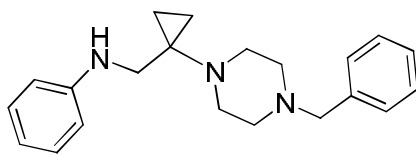
HPLC-MS (Método A): Ret, 2,25 min; ESI<sup>-</sup>-MS  $m/z$ , 336 (M+1).

15 Este método se usó para la preparación de los siguientes intermediarios usando los productos de partida correspondientes:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
11B		1-(4-fenetilpiperazin-1-il)-N-fenilciclopropanocarboxamida	A	2,23	350
11C		1-(4-bencilpiperazin-1-il)-N-(piridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	A	2,04	337
11D		1-(4-bencilpiperazin-1-il)-N-(piridin-4-il)ciclopropanocarboxamida	A	1,79	337
11E		1-(4-bencilpiperazin-1-il)-N-(2-metoxifenil)ciclopropanocarboxamida	A	2,31	366

11F		1-(4-bencilpiperazin-1-il)- <i>N</i> -(5-fluoropiridin-2-il)ciclopropanocarboxamida	A	2,20	355
11G		1-(4-bencilpiperazin-1-il)- <i>N</i> -(2-clorofenil)ciclopropanocarboxamida	A	2,52	370
11H		1-(4-bencilpiperazin-1-il)- <i>N</i> -(2-fluorofenil)ciclopropanocarboxamida	A	2,39	354
11I		1-(4-bencilpiperazin-1-il)- <i>N</i> -(piridin-3-il)ciclopropanocarboxamida	A	1,77	337
11J		1-(4-bencilpiperazin-1-il)- <i>N</i> -(tiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida	A	1,95	343
11K		<i>N</i> -(2-(benciloxi)fenil)-1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxamida	A	2,59	442
11L		1-(4-bencilpiperazin-1-il)- <i>N</i> -(5-fluoropiridin-3-il)ciclopropanocarboxamida	A	1,98	355
11M		2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metil- <i>N</i> -fenilpropanamida	A	2,26	338

**Intermediario 12A. *N*-(2-(4-(2-(3-Fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)anilina.**



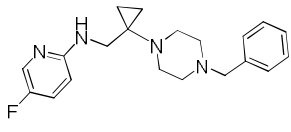
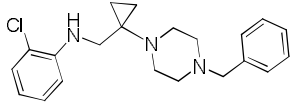
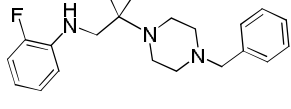
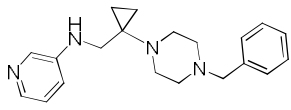
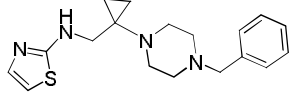
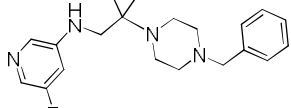
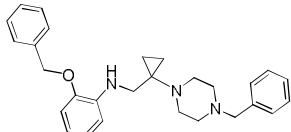
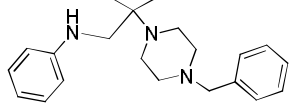
5 A una solución agitada vigorosamente de  $\text{LiAlH}_4$  (1M en THF, 10 ml; 15 mmol) a  $-70^\circ\text{C}$  se agregó por goteo ácido sulfúrico (0,3 ml). La reacción se agitó de  $-70^\circ\text{C}$  a  $-50^\circ\text{C}$  durante 2 h y se dejó a TA durante 2 h sin agitar (apareció un sólido blanco).

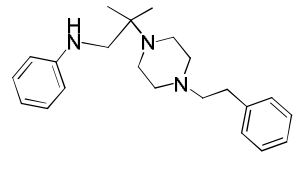
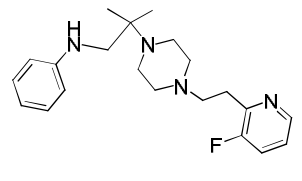
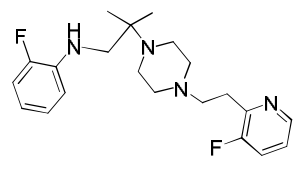
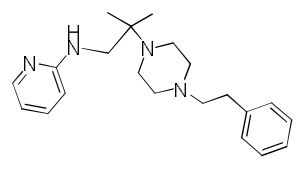
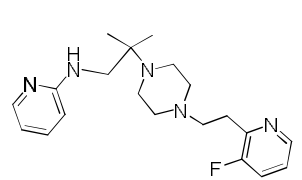
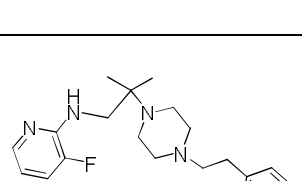
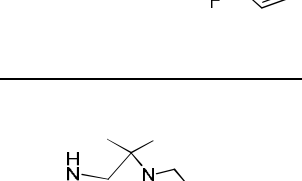
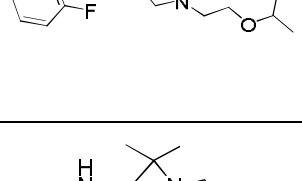
10 En un matraz de fondo redondo la solución nueva previamente preparada de alano (0,82 ml, 5 eq) decantó mediante jeringa, se enfrió hasta alcanzar  $0^\circ\text{C}$  en atmósfera de argón. Se agregó por goteo 1-(4-bencilpiperazin-1-il)-*N*-fenilciclopropanocarboxamida (INT 11A, 155 mg, 0,44 mmol) disuelta en THF (6 ml), y la mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 2,5 h y luego se dejó agitar a TA durante toda la noche. La reacción se aplacó cuidadosamente con EtOAc y agua helada. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 84% de rendimiento).

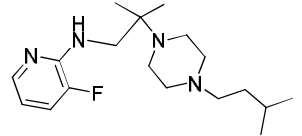
15 HPLC-MS (Método A): Ret, 2,42 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 322 (M+1).

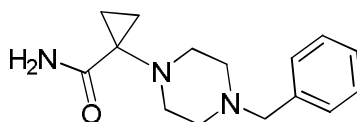
Este método se usó para la preparación de los siguientes Intermediarios usando los productos de partida correspondientes:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
12B		<i>N</i> -((1-(4-benzyloxyphenyl)piperazin-1-yl)cyclopropil)metil)anilina	A	2,37	336
12C		<i>N</i> -((1-(4-benzyloxyphenyl)piperazin-1-yl)cyclopropil)metil)piridin-2-amina	A	1,93	323
12D		<i>N</i> -((1-(4-benzyloxyphenyl)piperazin-1-yl)cyclopropil)metil)piridin-4-amina	A	1,59	323
12E		<i>N</i> -((1-(4-benzyloxyphenyl)piperazin-1-yl)cyclopropil)metil)-2-metoxianilina	A	2,54	352

12F		N-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-5-fluoropiridin-2-amina	A	2,10	341
12G		N-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-2-cloroanilina	A	2,73	356
12H		N-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-2-fluoroanilina	A	2,55	340
12I		N-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)piridin-3-amina	A	1,84	323
12J		N-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)tiazol-2-amina	A	1,85	329
12K		N-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-5-fluoropiridin-3-amina	A	1,99	341
12L		2-(benciloxi)-N-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)anilina	A	2,81	428
12M		N-(2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)anilina	A	2,55	324

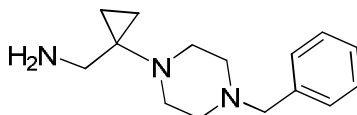
12N		<i>N</i> -(2-metil-2-(4-fenetilpiperazin-1-il)propil)anilina	A	2,48	338
12O		<i>N</i> -(2-(4-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)anilina	A	2,07	357
12P		2-fluoro- <i>N</i> -(2-(4-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)anilina	A	2,25	375
12Q		<i>N</i> -(2-metil-2-(4-fenetilpiperazin-1-il)propil)piridin-2-amina	A	1,91	339
12R		<i>N</i> -(2-(4-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)piridin-2-amina	A	1,51	358
12S		3-fluoro- <i>N</i> -(2-(4-(2-fluorofenetil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)piridin-2-amina	A	2,27	375
12T		3-fluoro- <i>N</i> -(2-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)piridin-2-amina	A	1,81	339
12U		3-fluoro- <i>N</i> -(2-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)piridin-2-amina	A	2,21	309

		metilpropil)piridin-2-amina			
12V		3-fluoro-N-(2-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)piridin-2-amina	A	2,15	323

**Intermediario 13. 1-(4-Bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxamida.**

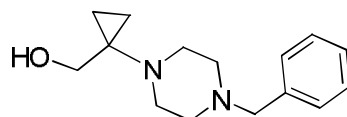
5 Se agregaron HATU (O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio PF6, 6,3 g, 17 mmol), TEA (4,2 ml, 30 mmol) y bicarbonato de amonio (1,19 g, 15 mmol) a una solución de ácido 1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxílico (INT 10A, 12,7 g, 15,07 mmol) en DMF (100 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a TA durante 2 días. La mezcla de reacción se dividió entre agua y EtOAc/Et<sub>2</sub>O 1:1 y las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,75 g, 45% de rendimiento).

HPLC-MS (Método A): Ret, 1,45 min ESI<sup>+</sup>-MS; m/z, 260 (M+1)

**15 Intermediario 14. (1-(4-Bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metanamina.**

20 Se agregó una solución de LiAlH<sub>4</sub> (1 M en THF, 13,5 ml, 13,5 mmol) a una solución enfriada a -10°C de 1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxamida (INT 9A, 1,75 g, 6,76 mmol) en THF seco (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5 h, se dejó alcanzar TA y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó H<sub>2</sub>O/NaOH (5% solución acuosa (4:1)). La mezcla se filtró y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se lavó con H<sub>2</sub>O y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite (0,9 g, rendimiento 54%).

HPLC-MS (Método A): Ret, 1,25 min; ESI<sup>+</sup>-MS m/z, 246 (M+1).

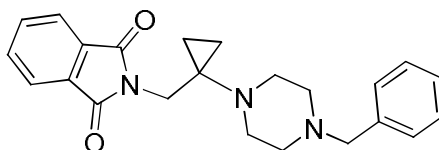
**Intermediario 15. (1-(4-Bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metanol.**

30 Se agregó una solución de LiAlH<sub>4</sub> (1M en THF, 50,2 ml, 50,2 mmol) a 0°C a una solución de etil 1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropanocarboxilato (INT 9A, 3,86 g, 13,39 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se dejó alcanzar TA y se agitó a esta temperatura durante 7 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se agregaron H<sub>2</sub>O (30 ml), NaOH (40% solución acuosa, 25 ml) y AcOEt (40 ml). La suspensión obtenida de esta forma se agitó a 0°C durante 10 min y luego se filtró y se enjuagó con AcOEt y agua. El filtrado se concentró y se retiró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,11 g, rendimiento 95%).

HPLC-MS (Método A): Ret, 1,40 min; ESI<sup>+</sup>-MS m/z, 247 (M+1).

**40 Intermediario 16. 2-((1-(4-Bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)isoindolina-1,3-diona.**

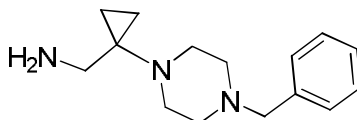




5 Se enfrió (1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metanol (INT 15, 2,47 g, 10,02 mmol) en THF seco (60ml) a 0°C en atmósfera de argón y se agregaron isoindolina-1,3-diona (3,24 g, 22 mmol) y trifenilfosfina (5,78 g, 22,06 mmol). Después se agregó lentamente DEAD ((E)-dietil diazeno-1,2-dicarboxilato, 3,84 g, 22,06 mmol) en THF seco (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla se concentró hasta secarse y el residuo se agitó con agua y HCl 1N y luego se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se volvieron alcalinas con 20% NH<sub>4</sub>OH acuoso y luego se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante alúmina neutra, gradiente CH:AcOEt de (100:0) a (50:50) para proporcionar el compuesto del título (2,47 g, 65% de rendimiento)

15 HPLC-MS (Método A): Ret, 1,40 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 376 (M+1).

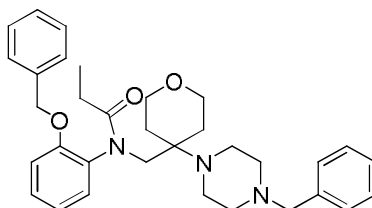
**Intermediario 17. (1-(4-Bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metanamina.**



20 Se agregó hidrato de hidrazina (2,5 g, 50,6 mmol) a una solución de 2-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)isoindolina-1,3-diona (INT 16, 1,9 g, 5,06 mmol) en EtOH (200 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h. Luego, se enfrió hasta TA y la suspensión blanca obtenida de esta forma se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido blanco. El residuo se agitó en Et<sub>2</sub>O y decantó dos veces. La solución decantada se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,2 g, 100% de rendimiento)

25 HPLC-MS (Método H): Ret, 1,26 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 246 (M+1).

30 **Intermediario 18A. N-(2-(benciloxi)fenil)-N-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)propionamida.**



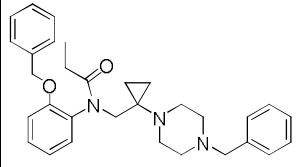
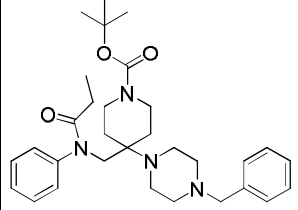
35 Se agregó cloruro de propionilo (23 μL, 0,269 mmol) a una solución de 2-(benciloxi)-N-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)anilina (INT 3F, 0,15 g, 0,22 mmol) y TEA seco (72 μL, 0,515 mmol) en DCM (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA. Posteriormente, la mezcla se lavó dos veces con agua y la capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyentes CH:AcOEt (0:30) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,065 g, rendimiento 55%).

40 HPLC-MS (Método B): Ret, 3,01 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 528 (M+1).

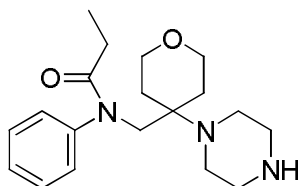
Este método se usó para la preparación de los intermediarios 18B-C usando los productos de partida correspondientes:

45

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)

18B		<i>N</i> -(2-(benziloxi)fenil)- <i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)propionamida	A	2,58	484
18C		terc-Butil 4-(4-bencilpiperazin-1-il)-4-(( <i>N</i> -fenilpropionamido)metil)piperidina-1-carboxilato	A	2,60	521

**Intermediario 19A. *N*-fenil-*N*-((4-(piperazin-1-il)tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)propionamida.**

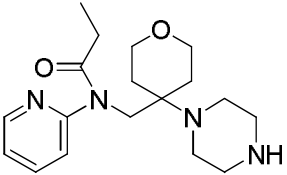
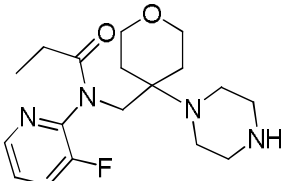


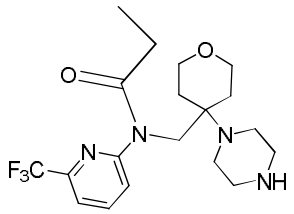
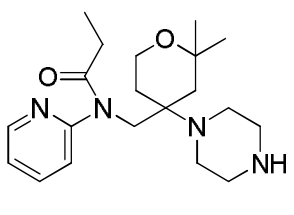
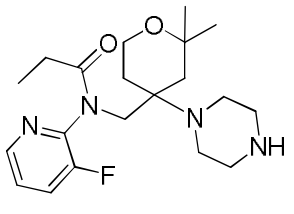
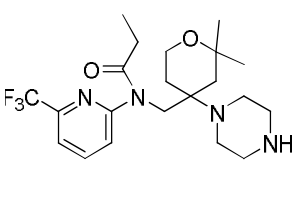
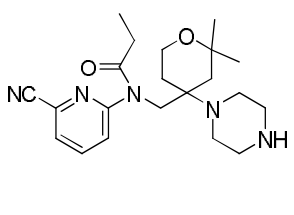
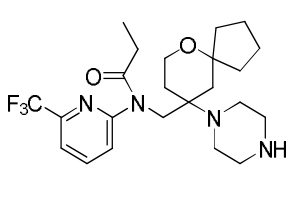
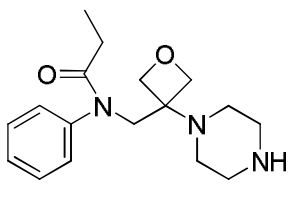
5 Se disolvió *N*-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-fenilpropionamida (Ejemplo 1, 0,6 g, 1,42 mmol) en MeOH (20 ml) y se agregó formato de amonio (0,269 g, 4,27 mmol) y Pd (0,12 g, 20%p). La suspensión se agitó en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 h a 65°C. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, se lavó con MeOH y se concentró, para proporcionar el compuesto del título (0,471 g, rendimiento 98%).

10 HPLC-MS (Método A): Ret, 1,17 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 332 (M+1).

Este método se usó para la preparación de los siguientes intermediarios usando los productos de partida correspondientes:

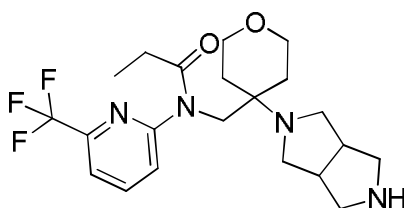
15

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
19B		<i>N</i> -((4-(piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida	A	0,93	333
19C		<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	1,06	351

19D		<i>N</i> -((4-(piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,28	401
19E		<i>N</i> -((2,2-dimetil-4-(piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida	A	1,11	361
19F		<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	1,12	379
19G		<i>N</i> -((2,2-dimetil-4-(piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,46	429
19H		<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((2,2-dimetil-4-(piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	1,17	386
19I		<i>N</i> -((9-(piperazin-1-il)-6-oxaspiro[4,5]decan-9-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,61	455
19J		<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((3-(piperazin-1-il)oxetan-3-il)metil)propionamida	A	1,17	304

19K		<i>N</i> -((1-metil-4-(piperazin-1-il)piperidin-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A		
19L		<i>N</i> -((4-(piperidin-4-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	—	400
19M		<i>N</i> -((1-(piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,46	357
19N		<i>N</i> -((1-(piperazin-1-il)ciclobutil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,49	371

**Intermediario 19O. *N*-((4-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida**



5

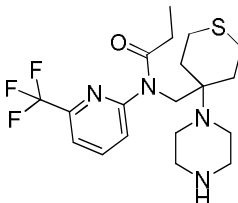
*N*-((4-(5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida (Ejemplo 196, 380 mg, 0,74 mmol) se disolvió en DCE (15 ml) y se agregó cloroetil cloroformiato (210 mg, 1,47 mmol). La mezcla se agitó durante 16 h a 85 °C. Luego, se retiraron los volátiles bajo vacío y se agregó MeOH (15 ml) y se agitó a la temperatura de reflujo durante 2h. El bruto se concentró para dar el compuesto del título (174 mg, rendimiento 51%), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

10

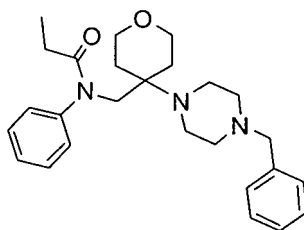
HPLC-MS (Método A): Ret, 1,43 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 427 (M+1).

15 Este método se usó para preparar el intermediario 19P usando el ejemplo 197 como producto de partida:

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)

19P		<i>N</i> -((4-(piperazin-1-yl)tetrahydro-2H-piran-4-yl)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,56	417
-----	---	---	---	------	-----

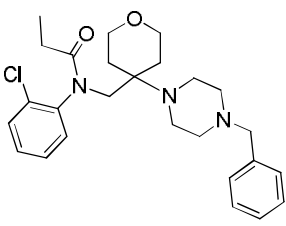
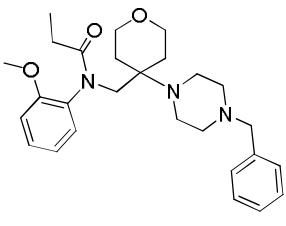
**Ejemplo 1. *N*-((4-(4-Bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-*N*-fenilpropionamida.**



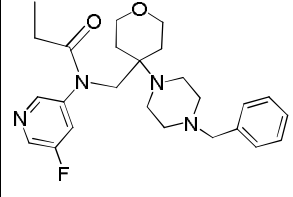
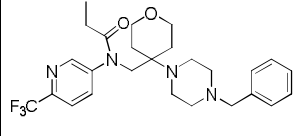
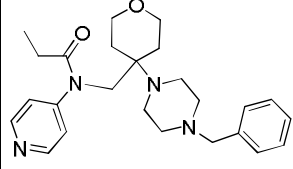
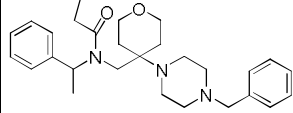
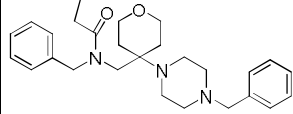
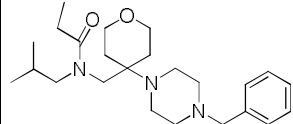
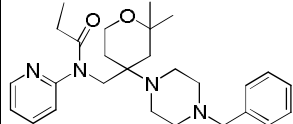
5 Se agregó cloruro de propionilo (2,8 g, 10,63 mmol) a una solución de *N*-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)anilina (INT 3A, 1,1 g, 3 mmol) y TEA seco (964  $\mu$ L, 6,92 mmol) en DCM (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA. Posteriormente la mezcla se lavó dos veces con agua y la capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta secarse. El residuo bruto se purificó mediante  
10 cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyentes DCM:MeOH, gradiente de (100:0) a (95:5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,02 g, rendimiento 81%).

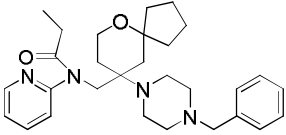
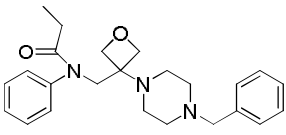
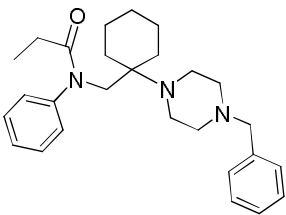
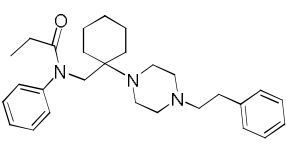
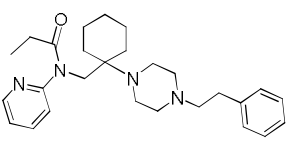
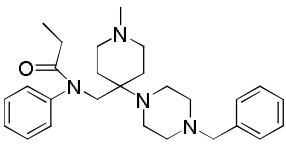
HPLC-MS (Método A): Ret, 2,12 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 422 (M+1).

15 Este método se usó para la preparación de los ejemplos 2-48 usando intermediarios 3 y 12 como materiales de partida y cloruros de acilo adecuados:

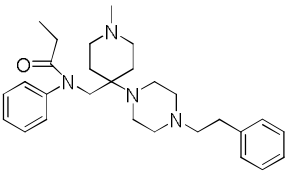
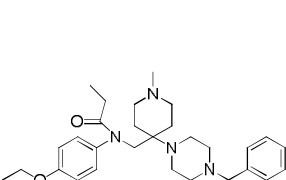
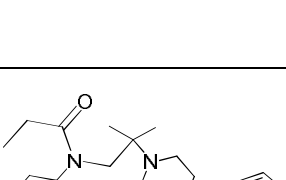
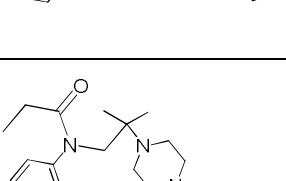
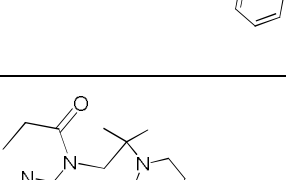
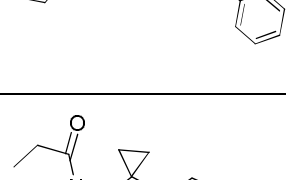
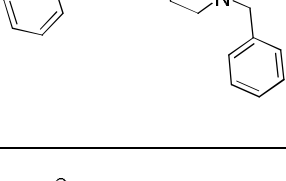
EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
2		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(2-clorofenil)propionamida	A	2,26	456
3		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(2-metoxifenil)propionamida	A	2,13	452

4		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(2-fluorofenil)propionamid a	A	2,13	440
5		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-fluorofenil)propionamid a	A	2,14	440
6		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(5-fluoropiridin-2-il)propionamida	A	1,94	441
7		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(5-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	B	2,21	491
8		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(4-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,15	491
9		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(5-(trifluorometil)piridin-3-il)propionamida	A	2,01	491

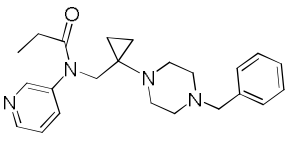
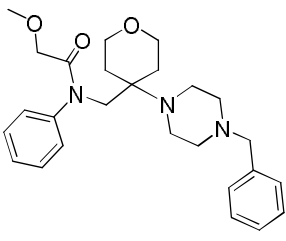
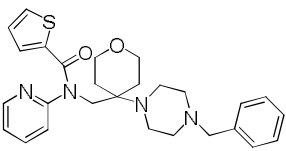
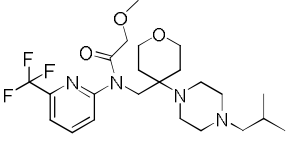
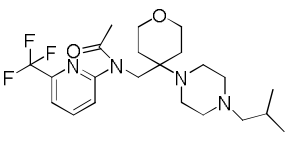
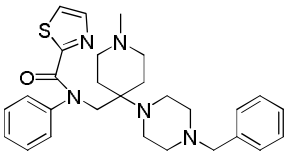
10		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(5-fluoropiridin-3-il)propionamida	A	1,8	441
11		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propionamida	A	2,10	491
12		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-4-il)propionamida	A	1,64	423
13		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(1-feniletil)propionamida	B	2,82	450
14		<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	2,15	436
15		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -isobutilpropionamida	A	2,15	402
16		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -	A	2,02	451

		(piridin-2-il)propionamida			
17		<i>N</i> -((9-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-oxaspiro[4,5]decan-9-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida	A	2,25	477
18		<i>N</i> -((3-(4-bencilpiperazin-1-il)oxetan-3-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	1,95	394
19		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclohexil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	C	2,73	420
20		<i>N</i> -((1-(4-fenilpiperazin-1-il)ciclohexil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	C	6,27	434
21		<i>N</i> -((1-(4-fenilpiperazin-1-il)ciclohexil)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida	C	5,07	435
22		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	1,79	435



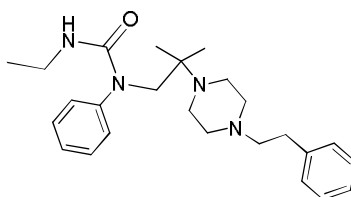
23		<i>N</i> -((1-metil-4-(4-fenetilpiperazin-1-il)piperidin-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	1,88	449
24		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)- <i>N</i> -(4-etoxifenil)propionamida	A	2,02	479
25		<i>N</i> -(2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	2,22	380
26		<i>N</i> -(2-metil-2-(4-fenetilpiperazin-1-il)propil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	2,19	394
27		<i>N</i> -(2-metil-2-(4-fenetilpiperazin-1-il)propil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida	A	1,82	395
28		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	2,28	378
29		<i>N</i> -((1-(4-fenetilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	2,29	392

30		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida	A	1,91	379
31		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(piridin-4-il)propionamida	A	1,75	379
32		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(3-metoxifenil)propionamida	A	2,30	408
33		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(5-fluoropiridin-2-il)propionamida	A	2,06	397
34		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(2-clorofenil)propionamida	A	2,42	412
35		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(2-fluorofenil)propionamida	A	2,31	396

36		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(piridin-3-il)propionamida	A	1,77	379
37		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-2-metoxi- <i>N</i> -fenilacetamida	A	1,87	438
38		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)tiofeno-2-carboxamida	A	1,97	477
39		<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-2-metoxi- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida	A	2,01	473
40		<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida	A	2,07	443
41		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)- <i>N</i> -feniltiazol-2-carboxamida	A	1,79	490

42		<i>N</i> -((4-bencilpiperazin-1-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)- <i>N</i> -feniltiofeno-2-carboxamida	A	2,00	489
43		<i>N</i> -(2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)-2-metoxi- <i>N</i> -fenilacetamida	A	1,95	396
44		<i>N</i> -(2-metil-2-(4-fenilpiperazin-1-il)propil)- <i>N</i> -fenilfuran-2-carboxamida	A	2,18	432
45		2-metoxi- <i>N</i> -(2-metil-2-(4-fenilpiperazin-1-il)propil)- <i>N</i> -fenilacetamida	A	2,01	409
46		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-2-metoxi- <i>N</i> -fenilacetamida	B	2,67	394
47		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)tiofeno-2-carboxamida	A	2,12	433

**Ejemplo 48. 1-(2-(4-Bencilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)-3-etil-1-fenilurea.**



5

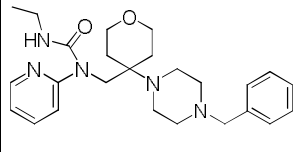
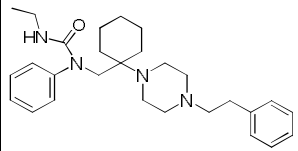
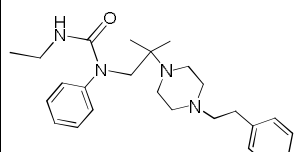
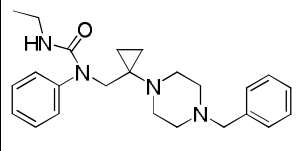
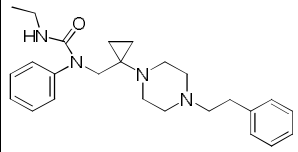
Se agregó etilisocianato (6 mg, 0,085 mmol) a una solución de *N*-(2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)anilina (INT

12N, 27,4 mg, 0,085 mmol) y TEA seco (24  $\mu$ L, 0,17 mmol) en DCM (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a TA. Se agregó más etilisocianato y TEA (la misma cantidad que antes) y la mezcla de reacción se agitó hasta que se alcanzó la conversión total (3 días, verificado mediante análisis por HPLC). El solvente se retiró hasta secarse y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en alúmina neutra, gradiente CH:AcOEt para proporcionar el compuesto del título (19 mg, rendimiento 57%).

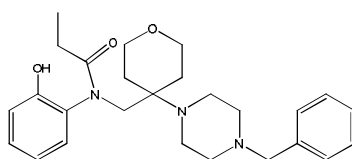
HPLC-MS (Método A): Ret, 1,99 min; ESI<sup>+</sup>-MS  $m/z$ , 395 (M+1).

Este método se usó para la preparación de los siguientes ejemplos usando los productos de partida correspondientes:

10

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
49		1-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3-etil-1-(piridin-2-il)urea	A	1,76	438
50		3-etil-1-((1-(4-fenilpiperazin-1-il)ciclohexil)metil)-1-fenilurea	C	5,67	449
51		3-etil-1-(2-metil-2-(4-fenilpiperazin-1-il)propil)-1-fenilurea	A	1,94	410
52		1-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-3-etil-1-fenilurea	A	2,12	393
53		3-etil-1-((1-(4-fenilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-1-fenilurea	A	2,13	407

**Ejemplo 54. *N*-((4-(4-Bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-*N*-(2-hidroxifenil)propionamida.**



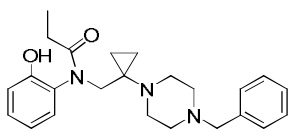
15

Se disolvió *N*-(2-(benciloxi)fenil)-*N*-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)propionamida (INT 18A, 65 mg, 0,123 mmol) en 1 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante varios días, hasta que se alcanzó la

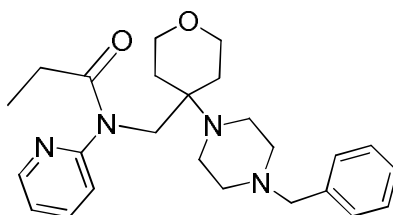
conversión total (análisis por HPLC). El solvente se concentró y se retiró y el residuo se diluyó con solución sat. de NH<sub>4</sub>OH y se extrajo varias veces con AcOEt. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se retiró para proporcionar un producto bruto que se purificó en HPLC preparativa (Columna X-Bridge C18, ACN: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM de (2:98 a 95-5), flujo 20 ml/min, TA) para proporcionar el compuesto del título como un aceite (6 mg, 11% de rendimiento).

HPLC-MS (Método A): Ret, 2,01 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 438 (M+1).

Este método se usó para la preparación del ejemplo 55 usando INT 18B:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
55		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(2-hidroxifenil)propionamida	A	2,20	394

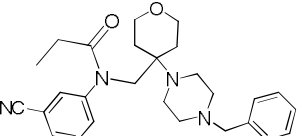
**Ejemplo 56.** *N*-((4-(4-Bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(3-cianofenil)propionamida.



Se agregó cloruro de propionilo (143 μL, 1,637 mmol) a una solución de *N*-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (INT 3G, 0,3 g, 0,819 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (427 μL, 2,45 mmol) en DCE (14 ml) en un vial de proceso bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó en condiciones de irradiación de microondas durante 60 min a 80°C después de lo cual se dejó alcanzar TA. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se agregó agua (45 ml). La fase acuosa se acidificó con 10% HCl y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con 10% HCl y la fase acuosa se volvió alcalina con 20% de NaOH mientras se enfriaba. Se agregó AcOEt (10 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0,96 g, rendimiento 90%).

HPLC-MS (Método A): Ret, 1,78 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 423 (M+1).

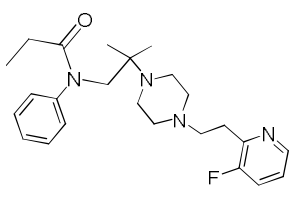
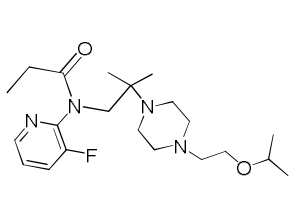
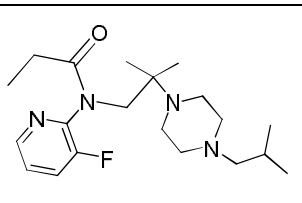
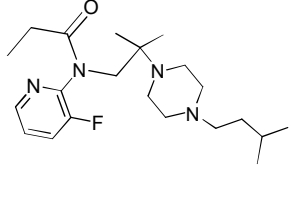
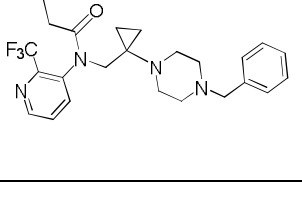
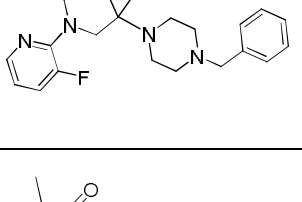
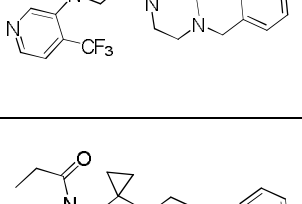
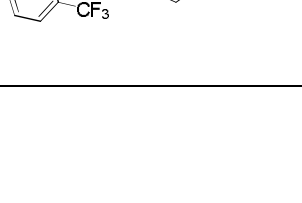
Este método se usó para la preparación de los ejemplos 57-98 usando INT 3 y 12 como materiales de partida. En algunos casos el DCE se sustituyó por THF o tolueno.

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
57		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-cianofenil)propionamida	A	1,97	447

58		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-cianopiridin-2-il)propionamida	A	1,77	448
59		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,11	491
60		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-ciano-6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,19	516
61		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)propionamida	A	2,02	466
62		<i>N</i> -(3-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	B	2,13	414
63		<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	B	2,48	457
64		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida	A	2,16	469

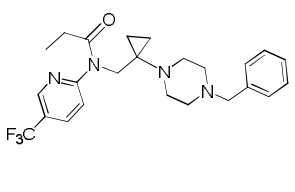
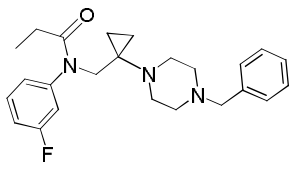
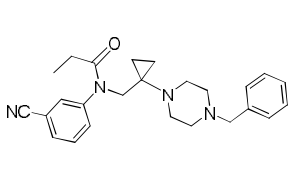
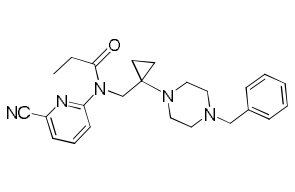
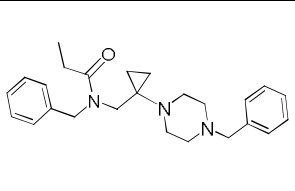
65		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)propionamida	A	2,11	476
66		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,41	519
67		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,35	519
68		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-cianopiridin-2-il)propionamida	A	2,04	476
69,		<i>N</i> -(2-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida	B	2,68	431
70		<i>N</i> -(2-(4-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida	A	1,49	414
71		<i>N</i> -(2-fluorofenil)- <i>N</i> -(2-(4-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)propionamida	A	1,88	431



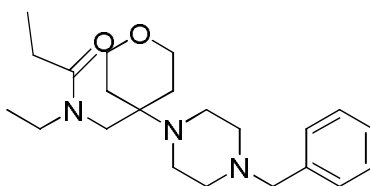
72		<i>N</i> -(2-(4-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	1,79	413
73		<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -(2-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)propionamida	A	1,71	395
74		<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -(2-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)propionamida	A	2,02	365
75		<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -(2-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)propionamida	A	1,95	379
76		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(2-(trifluorometil)piridin-3-il)propionamida	A	2,78	447
77		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida	A	2,06	397
78		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(4-(trifluorometil)piridin-3-il)propionamida	A	2,17	447
79		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(3-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,26	447

80		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(3-cianopiridin-2-il)propionamida	A	1,94	404
81		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(4-fluorofenil)propionamida	A	2,14	440
82		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida	A	1,90	441
83		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,17	491
84		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)propionamida	A	1,90	448
85		<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	1,79	414
86		<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	1,79	428

87		<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	2,09	442
88		<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	2,05	456
89		<i>N</i> -((9-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-oxaspiro[4,5]decan-9-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,61	545
90		<i>N</i> -((4-(1-bencilpiperidin-4-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	C	4,76	490,2
91		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,37	447
92		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(tiazol-2-il)propionamida	A	2,29	385
93		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(5-fluoropiridin-3-il)propionamida	A	1,96	397

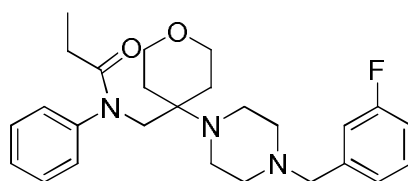
94		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(5-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,98	447
95		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(3-fluorofenil)propionamida	A	2,33	396
96		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(3-cianofenil)propionamida	A	2,13	403
97		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)propionamida	A	2,08	404
98		<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)propionamida	A	2,29	392

**Ejemplo 99. *N*-((4-(4-Bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-etilpropionamida.**



- 5 Una solución de *N*-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)propionamida (INT 4A, 90 mg, 0,261 mmol) y NaH (246 mg, 1,78 mmol) en THF anhidro (5 ml) se agitó 30 min a TA. Posteriormente se agregó bromoetano (194  $\mu$ L, 2,6 mmol) y se agitó a 70°C durante toda la noche.
- 10 Se agregó bromoetano adicional (194  $\mu$ L, 2,6 mmol) y NaH (246 mg, 1,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C hasta alcanzar 25% de conversión (varios días, verificado mediante análisis por HPLC). Se enfrió y la mezcla de reacción se lavó con agua. Se agregó AcOEt y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en alúmina neutra, gradiente CH/AcOEt de (100:0) a (80:20) para proporcionar el compuesto del título (33 mg, rendimiento 35%).
- 15 HPLC-MS (Método A): Ret, 1,8 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 374,2 (M+1).

**Ejemplo 100. *N*-((4-(4-(3-Fluorobencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N* fenilpropionamida.**

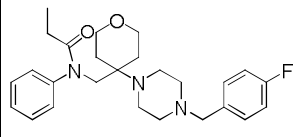
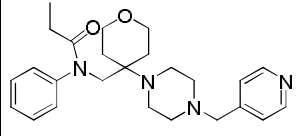
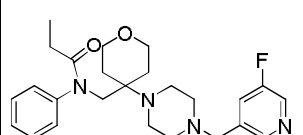
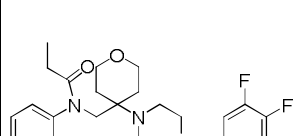
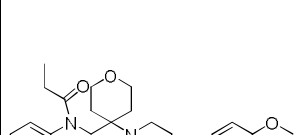
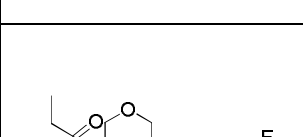


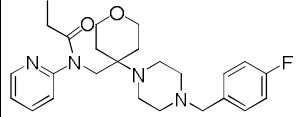
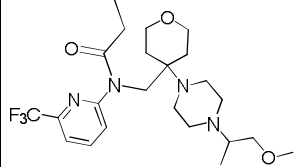
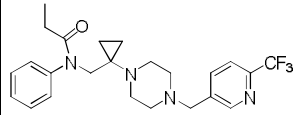
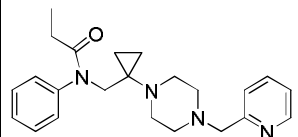
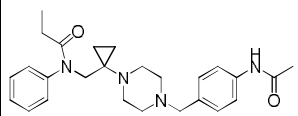
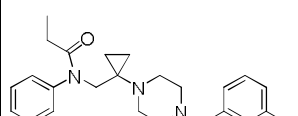
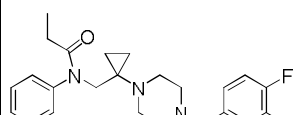
Se disolvió *N*-fenil-*N*-((4-(4-(3-fluorobenzil)piperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)propionamida (INT 19A, 50 mg, 0,15 mmol), en atmósfera de argón, en MeOH (4 ml) en un vial de proceso. Se agregaron 3-fluorobenzaldehído (56 mg, 0,45 mmol) y triacetoxiborohidruo de sodio (40 mg, 0,60 mmol) y el vial se selló con un septo. La suspensión se sometió a condiciones de irradiación de microondas durante 30 min a 120°C y a continuación se enfrió. El producto bruto se evaporó hasta secarse y a continuación se suspendió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La mezcla se extrajo con DCM y se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, gradiente DCM a DCM:MeOH (0:5) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, rendimiento 60%).

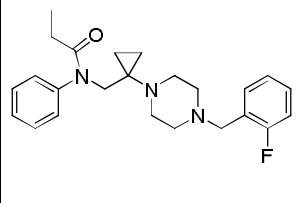
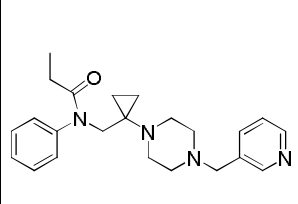
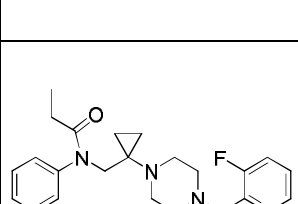
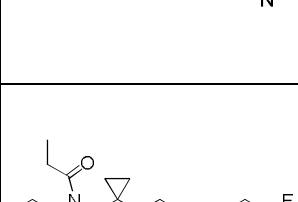
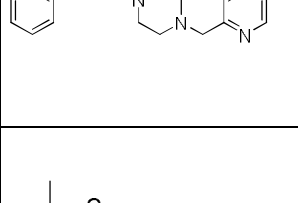
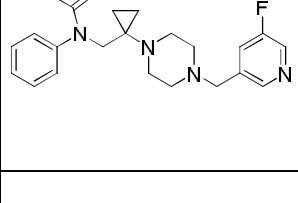
HPLC-MS (Método A): Ret, 2,19 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 440 (M+1).

Un método similar se usó para la preparación de los ejemplos 101-124 usando los intermediarios correspondientes 19 como material de partida y aldehídos o cetonas adecuados:

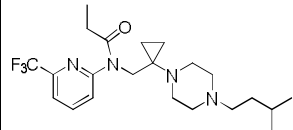
EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
101		<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((4-(4-(3-piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	1,61	423
102		<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((4-(4-(2-piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	1,66	423
1053		<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((4-(4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	2,07	491
104		<i>N</i> -((4-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	2,12	440

105		<i>N</i> -((4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	2,13	440
106		<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	1,64	423
107		<i>N</i> -((4-(4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A		441
108		<i>N</i> -((4-(4-(3,4-difluorobencil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	1,25	458
109		<i>N</i> -((4-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	1,86	453
110		<i>N</i> -((4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida	A	1,87	441

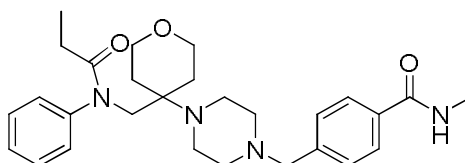
111		<i>N</i> -((4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida	A	1,83	441
112		<i>N</i> -((4-(4-(1-metoxipropan-2-il)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,79	473
113		<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((1-(4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)propionamida	A	2,20	447
114		<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((1-(4-(piridin-2-il)metil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)propionamida	A	1,76	379
115		<i>N</i> -((1-(4-(4-acetamidobencil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	1,79	435
116		<i>N</i> -((1-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	2,33	396
117		<i>N</i> -((1-(4-(3,4-difluorobencil)piperazi	A	2,37	414

		n-1-il)ciclopropil)metil)- N-fenilpropionamida			
118		N-((1-(4-(2- fluorobencil)piperazin- 1-il)ciclopropil)metil)- N-fenilpropionamida	A	2,31	396
119		N-fenil-N-((1-(4- (piridin-3- ilmetil)piperazin-1- il)ciclopropil)metil)prop ionamida	A	1,75	379
120		N-((1-(4-((3- fluoropiridin-2- il)metil)piperazin-1- il)ciclopropil)metil)-N- fenilpropionamida	A	1,86	397
121		N-((1-(4-((5- fluoropiridin-2- il)metil)piperazin-1- il)ciclopropil)metil)-N- fenilpropionamida	A	1,91	397
122		N-((1-(4-((5- fluoropiridin-3- il)metil)piperazin-1- il)ciclopropil)metil)-N- fenilpropionamida	A	1,92	397
123		N-((1-(4- isobutilpiperazin-1- il)ciclopropil)metil)-N- (6- (trifluorometil)piridin-2- il)propionamida	A	2,41	413



124		<i>N</i> -((1-(4-isopentilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,33	427
-----	---	---	---	------	-----

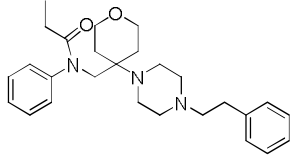
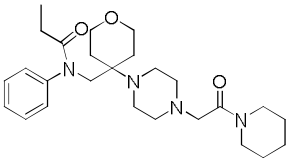
**Ejemplo 125.** *N*-Metil-4-((4-((*N*-fenilpropionamido)metil)tetrahydro-2*H*-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzamida.

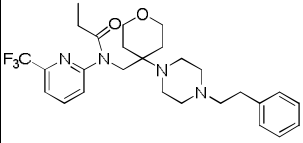
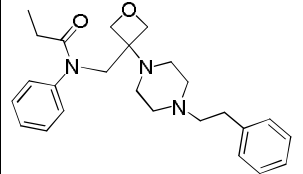
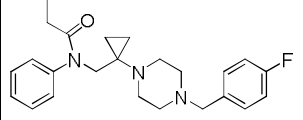
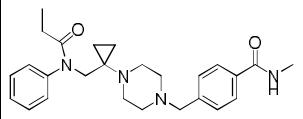
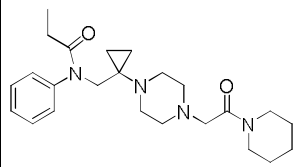


5 Un vial de microondas se cargó con *N*-fenil-*N*-((4-(piperazin-1-il)tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metil)propionamida (INT 19A, 50 mg, 0,15 mmol), EtOH (3 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (62,5 mg, 0,45 mmol). Luego se agregó 4-(clorometil)-*N*-metilbenzamida (55,4 mg, 0,30 mmol) y el vial se selló y se sometió a irradiación de microondas durante 15 min a 120°C y luego se enfrió. Los solventes se concentraron al vacío y el residuo se dividió entre DCM y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, gradiente DCM:MeOH de (100:0) a (80:20) para proporcionar el compuesto del título (41 mg, rendimiento 56%).

15 HPLC-MS (Método A): Ret, 1,61 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 479 (M+1).

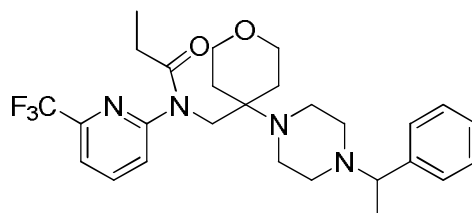
Este método se usó para la preparación de los ejemplos 126-132 usando los correspondientes agentes de alquilación e intermediarios 19 como materiales de partida.

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
*126		<i>N</i> -((4-(4-fenilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	2,19	440
127		<i>N</i> -((4-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	1,79	457

128		<i>N</i> -((4-(4-fenilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,20	505
129		<i>N</i> -((3-(4-fenilpiperazin-1-il)oxetan-3-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	1,96	408
*130		<i>N</i> -((1-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	2,31	396
131		<i>N</i> -metil-4-((4-(1-(( <i>N</i> -fenilpropionamido)metil)ciclopropil)piperazin-1-il)metil)benzamida	A	1,75	435
132		<i>N</i> -((1-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	1,88	413

\* TEA se usó como base en lugar de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

5 **Ejemplo 133.** *N*-((4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida.

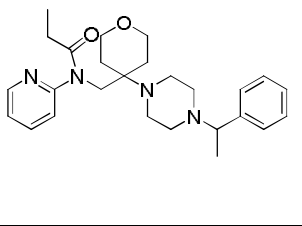
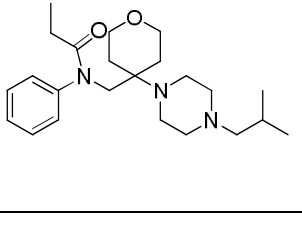
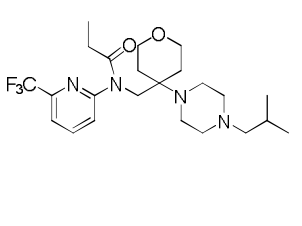
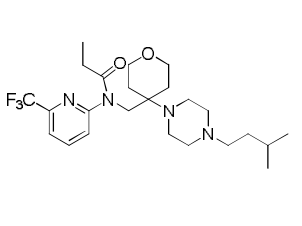
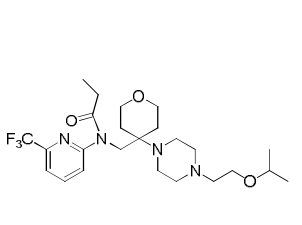


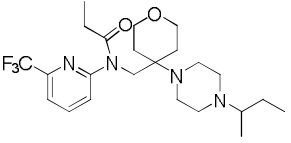
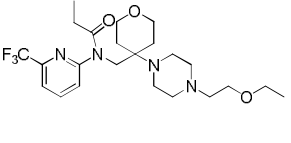
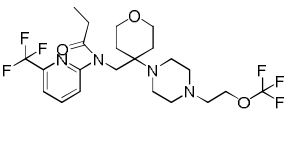
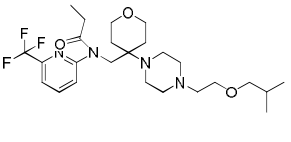
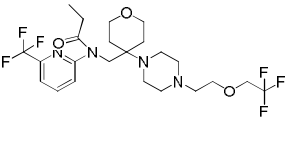
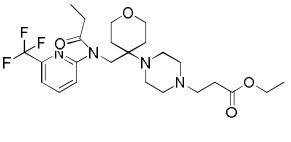
10 Se agregó (1-bromoetil)benzene (36,8 μL, 0,27 mmol) a una solución de *N*-((4-(piperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-ilo) propionamida (INT 19D, 60 mg, 0,15 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (62 mg, 0,45 mmol) en ACN (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante toda la noche y luego se enfrió hasta TA. Se agregó AcOEt (10 ml) y solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, eluyentes DCM:MeOH (98:2) para proporcionar el compuesto del título como un aceite (64 mg, rendimiento 84%).

15

HPLC-MS (Método A): Ret, 2,26 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 505 (M+1).

Este método se usó para la preparación de los ejemplos 134-180 usando los agentes alquilantes adecuados y los intermediarios correspondientes 19 como materiales de partida.

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
134		<i>N</i> -((4-(4-(1-phenylethyl)piperazin-1-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-yl)methyl)- <i>N</i> -(piridin-2-yl)propionamida	A	1,84	437
135		<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-yl)methyl)- <i>N</i> -fenilpropionamida	A	2,00	388
136		<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-yl)methyl)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-yl)propionamida	A	2,22	457
137		<i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-yl)methyl)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-yl)propionamida	A	2,19	471
138		<i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-yl)methyl)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-yl)propionamida	A	1,96	487

139		<p><i>N</i>-((4-(4-sec-butylpiperazin-1-yl)tetrahydro-2<i>H</i>-piran-4-yl)metil)-<i>N</i>-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida</p>	A	1,86	457
140		<p><i>N</i>-((4-(4-(2-etoxietyl)piperazin-1-il)tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-<i>N</i>-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida</p>	A	1,81	473
141		<p><i>N</i>-((4-(4-(2-(trifluorometoxi)etyl)piperazin-1-il)tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-<i>N</i>-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida</p>	A	2,13	513
142		<p><i>N</i>-((4-(4-(2-isobutoxietyl)piperazin-1-il)tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-<i>N</i>-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida</p>	A	2,17	501
143		<p><i>N</i>-((4-(4-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etyl)piperazin-1-il)tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)metil)-<i>N</i>-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida</p>	A	2,01	527
144		<p>etil 3-(4-(4-((<i>N</i>-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamido)metil)tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)piperazin-1-il)propanoato</p>	A	1,90	501

145		<i>N</i> -((4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,70	473
146		<i>N</i> -((4-(4-propilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,83	443
147		<i>N</i> -((4-(4-butilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,01	457
148		<i>N</i> -((4-(4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,46	445
149		<i>N</i> -((4-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,18	521
150		<i>N</i> -((4-(4-(3-etoxipropil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,83	487

151		<i>N</i> -((4-(4-isobutylpiperazin-1-yl)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-yl)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida	A	1,62	389
152		<i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida	A	1,50	419
153		<i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida	A	1,65	403
154		<i>N</i> -((4-(4-sec-butilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida	A	1,32	389
155		<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	1,83	421
156		<i>N</i> -((4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida	A	1,52	423
157		<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	1,65	437

158		<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	1,86	407
159		<i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,37	499
160		<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,45	485
161		<i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,13	515
162		<i>N</i> -((4-(4-sec-butilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,13	485
163		<i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida	A	1,74	447

164		<i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida	A	1,94	431
165		<i>N</i> -((4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida	A	1,62	433
166		<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida	A	1,98	417
167		<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	1,81	465
168		<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	2,03	449
169		<i>N</i> -((4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida	B	1,68	451

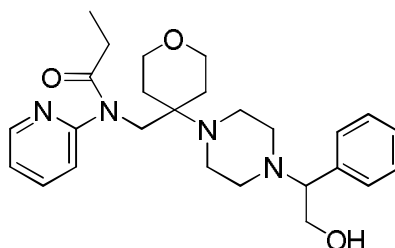


170		<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isobutylpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	2,06	435
171		<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	1,70	458
172		<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida	A	1,83	472
173		<i>N</i> -((9-(4-isopentilpiperazin-1-il)-6-oxaspiro[4,5]decan-9-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,59	525
174		<i>N</i> -((9-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-6-oxaspiro[4,5]decan-9-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,35	541
175		<i>N</i> -((9-(4-isobutylpiperazin-1-il)-6-oxaspiro[4,5]decan-9-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,69	511

176		<i>N</i> -((9-(4-(2- etoxietil)piperazin-1-il)-6- oxaspiro[4,5]decan-9- il)metil)- <i>N</i> -(6- (trifluorometil)piridin-2- il)propionamida	A	2,23	527
177		<i>N</i> -((4-(1-(2- etoxietil)piperidin-4- il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)metil)- <i>N</i> -(6- (trifluorometil)piridin-2- il)propionamida	C	3,96	472
178		<i>N</i> -((4-(1-isobutilpiperidin- 4-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran- 4-il)metil)- <i>N</i> -(6- (trifluorometil)piridin-2- il)propionamida	C	3,76	456
179		<i>N</i> -((1-(4-(2- isopropoxietil)piperazin- 1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> - (6-(trifluorometil)piridin- 2-il)propionamida	A	2,12	443
*180		Metil 2-fenil-2-(4-(4-(( <i>N</i> - (piridin-2- il)propionamido)metil)tetr ahidro-2 <i>H</i> -piran-4- il)piperazin-1-il)acetato	A	1,83	481

\* se usó DMF a TA durante toda la noche en la reacción de alquilación para obtener el ejemplo del compuesto 183,

5 **Ejemplo 181.** *N*-((4-(4-(2-Hidroxi-1-feniletil)piperazin-1-yl)tetrahidro-2*H*-piran-4-yl)methyl)-*N*-(piridin-2-  
il)propionamida.



a) 2-Fenil-2-(4-(4-((piridin-2-ilamino)metil)tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)etanol.

5 Se agregó una solución de LiAlH<sub>4</sub> (1M en THF, 153 μL, 0,15 mmol) a 0°C a una solución de metil 2-fenil-2-(4-(4-((N-(piridin-2-il)propionamido)metil)tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)acetato (ejemplo 182, 0,08 g, 0,15 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó 1h a 0°C. Posteriormente el exceso de LiAlH<sub>4</sub> se aplacó con acetato de etilo y solución saturada acuosa de tartrato de potasio y sodio y se agitó durante 10 min. La suspensión se filtró y el filtrado se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se retiró para proporcionar el compuesto del título (0,068 mg, 100% de rendimiento).

10 HPLC-MS (Método A): Ret, 1,50 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 453 (M+1).

b) 2-Fenil-2-(4-(4-((N-(piridin-2-il)propionamido)metil)tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)etil propionato.

15 Se agregó cloruro de propionilo (43 μL, 0,492 mmol) a una solución del compuesto obtenido en el paso a (65 mg, 0,164 mmol) y TEA seco (50 μL, 0,361 mmol) en DCM (10 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego, la mezcla se lavó dos veces con agua y la capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta secarse para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (80 mg, rendimiento 94%).

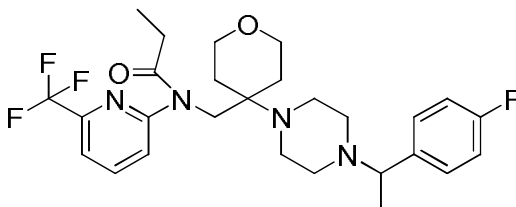
20 HPLC-MS (Método A): Ret, 2,02 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 509 (M+1).

c) Compuesto del título.

25 En un tubo Radley, el compuesto obtenido en el paso b (80 mg, 0,155 mmol) se disolvió en MeOH (5 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml). Luego se agregó carbonato de potasio y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno hasta que se completó la conversión (TLC). Los componentes volátiles se retiraron y el residuo se dividió entre AcOEt y H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se retiró para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (53 mg, 75% de rendimiento).

30 HPLC-MS (Método A): Ret, 1,54 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 453 (M+1).

**Ejemplo 182. N-((4-(4-(1-(4-Fluorofenil)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida.**



35 Se agregaron DIPEA (52,2 μL, 0,3 mmol), KI (16,5 mg, 0,10 mmol) y 1-(1-cloroetil)-4-fluorobenceno (48 mg, 0,3 mmol) a una solución de N-((4-(piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-N-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida (INT 19D, 40 mg, 0,10 mmol) en ACN (5 ml). La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas durante 1 h a 40 80°C y luego se enfrió. El solvente se concentró al vacío y el residuo se dividió entre DCM y solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en alúmina neutra, gradiente CH:AcOEt de (100:0) a (80:20) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (17 mg, rendimiento 32%).

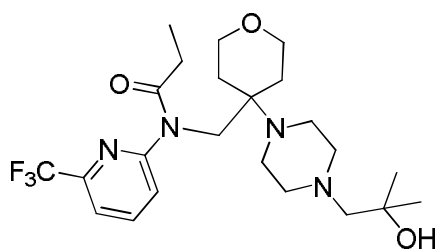
45 HPLC-MS (Método A): Ret, 2,27 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 523 (M+1).

Este método se usó para la preparación de los ejemplos 183-187 usando el intermediario 19D y haluros de alquilo adecuados como materiales de partida.

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)

183		<i>N</i> -((4-(2-ciclopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,94	485
184		<i>N</i> -((4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,61	514
185		<i>N</i> -((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,68	459
186		<i>N</i> -((4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,71	517
187		<i>N</i> -((4-(2-propoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	B	2,40	487

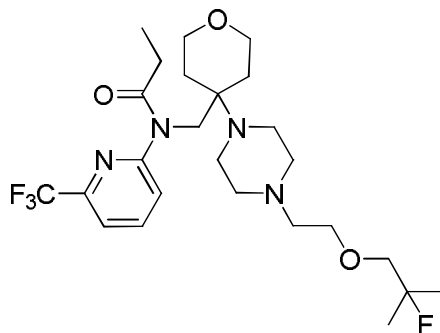
**Ejemplo 188.** *N*-((4-(2-Hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida.



5 Una solución de *N*-((4-(piperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida (INT 19D, 500 mg, 1,25 mmol), 2,2-dimetiloxirano (243 mg, 3,37 mmol) y TEA (379 mg, 3,74 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó a 75°C durante 3 h. El solvente se concentró al vacío y el residuo se dividió entre DCM y agua. La mezcla se volvió alcalina con 20 % NaOH y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía instantánea en alúmina neutra, gradiente CH:AcOEt de (100:0) a (50:50) para proporcionar el compuesto del título (200 mg, rendimiento 34%).

10 HPLC-MS (Método A): Ret, 1,81 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 473 (M+1).

**Ejemplo 189.** *N*-((4-(4-(2-(2-Fluoro-2-metilpropoxi)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida.



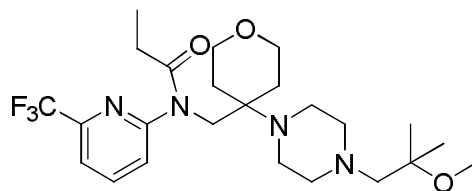
15 Se agregó por goteo a 0°C Deoxo-Fluor trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminosulfuro 50% en tolueno, 50 μL) a una solución de *N*-((4-(4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida (ejemplo 186, 50 mg, 0,097 mmol) en tolueno (2 ml). Se agitó durante 1 h a 0°C y 1 h a TA. Luego, el solvente se concentró al vacío y el residuo se dividió entre DCM y agua con pH alcalino. La capa orgánica se separó, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna X-Bridge C18, ACN: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM de (2:98 a 95-5), flujo 20 ml/min, TA) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, rendimiento 20%).

25 HPLC-MS (Método A): Ret, 1,99 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 519 (M+1).

Este método se usó para la preparación de ejemplo 190 usando el ejemplo 188 como material de partida.

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
190		<i>N</i> -((4-(4-(2-fluoro-2-metilpropil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,24	475

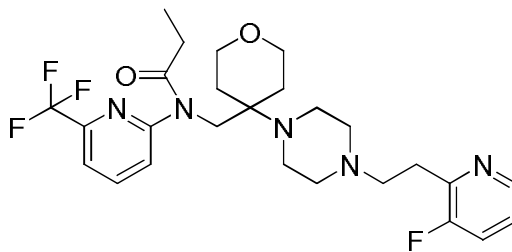
30 **Ejemplo 191.** *N*-((4-(4-(2-Metoxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(6-

**(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida.**

- 5 Se agregó sulfato de dimetilo (50  $\mu$ L, 0,529 mmol) y piridina (42  $\mu$ L, 0,529 mmol) a una solución de *N*-((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida (ejemplo 190, 50  $\mu$ L, 0,11 mmol) en DCM (5 ml) a TA. Se agregó más sulfato de dimetilo y piridina y la mezcla de reacción se agitó hasta que se alcanzó una buena conversión (1 semana, verificado mediante análisis por HPLC). El solvente se retiró hasta secarse y el residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna X-Bridge C18, ACN: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM de (2:98 a 95-5), flujo 20 ml/min, TA) para proporcionar el compuesto del título (5 mg, rendimiento 10%).

HPLC-MS (Método A): Ret, 1,39 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 487 (M+1).

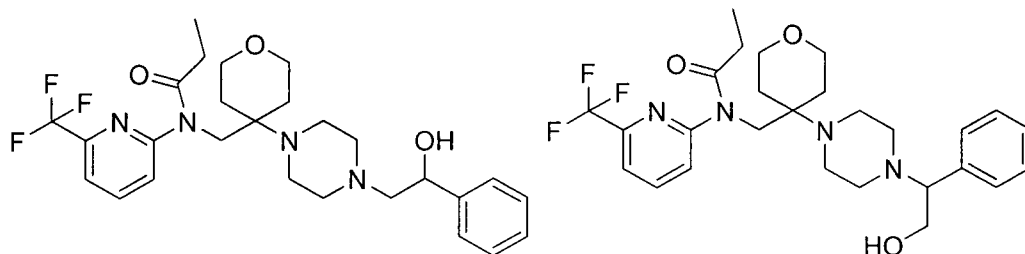
- 15 **Ejemplo 192.** *N*-((4-(4-(2-(3-Fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida.



- 20 Se agregó 3-fluoro-2-vinilpiridina clorhidrato (30 mg, 0,19 mmol) a una solución de *N*-((4-(piperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida (INT 19D, 50 mg, 0,12 mmol) y DIPEA (32  $\mu$ L, 0,19 mmol) en EtOH (3 ml). La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas durante 1 h a 90°C. El producto bruto se concentró hasta secarse y el residuo se dividió entre AcOEt y agua con pH alcalino. El residuo bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna X-Bridge C18, ACN: NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM de (2:98 a 95-5), flujo 20 ml/min, TA) para proporcionar el compuesto del título (8 mg, rendimiento 12%).

25 HPLC-MS (Método F): Ret, 1,86 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 524 (M+1).

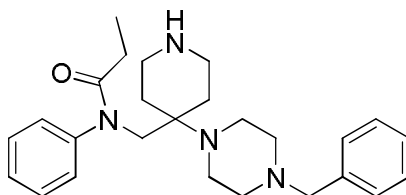
- 30 **Ejemplos 193,** *N*-((4-(4-(2-Hidroxi-2-feniletíl)piperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida **y** **194,** *N*-((4-(4-(2-hidroxi-1-feniletíl)piperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida.



- 35 Una solución de *N*-((4-(piperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida (INT 19D, 80 mg, 0,2 mmol) y 2-feniloxirano (211 mg, 1,75 mmol) en EtOH (5 ml) se calentó a 70°C en un tubo sellado durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar TA y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna X-Bridge C18, ACN:NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM de (2:98 a 95-5), flujo 20 ml/min, TA) para proporcionar los compuestos del título (ejemplo 196, 13 mg, 13% de rendimiento) y (Ejemplo 197, 6 mg, 6% de rendimiento).

40 **Ejemplo 193:** HPLC-MS (Método B): Ret, 2,03 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 521 (M+1).

**Ejemplo 194:** HPLC-MS (Método B): Ret, 1,91 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 521 (M+1).

**Ejemplo 195. *N*-((4-(4-Bencilpiperazin-1-il)piperidin-4-il)metil)-*N*-fenilpropionamida.**

5 Se llevó a cabo la desprotección con Boc siguiendo el procedimiento descrito en INT 7 y usando *tert*-Butil 4-(4-bencilpiperazin-1-il)-4-((*N*-fenilpropionamido)metil)piperidina-1-carboxilato (INT 18C) como material de partida.

HPLC-MS (Método A): Ret, 1,39 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 421 (M+1).

10 Los ejemplos 196-198 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando los intermediarios 3 correspondientes como materiales de partida y cloruro de propionilo.

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	MS (M+H)
196		<i>N</i> -((4-(5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1 <i>H</i> )-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,31	517
197		<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclobutil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,45	461
198		<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -tiopiran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,87	507

15 Los ejemplos 199-205 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 133, usando los agentes alquilantes adecuados y los intermediarios 19 correspondientes como materiales de partida.

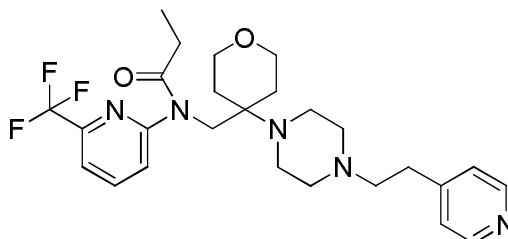
EJ	Estructura	Nombre químico	Método	Ret	MS

				(min)	(M+H)
199		<i>N</i> -((4-(5-isobutilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1 <i>H</i> )-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,08	483
200		<i>N</i> -((4-(5-(2-etoietil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1 <i>H</i> )-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,86	499
201		<i>N</i> -((4-(4-(2-(piridin-3-il)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	1,76	506
202		<i>N</i> -((1-(4-(2-etoietil)piperazin-1-il)ciclobutil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,05	443
203		<i>N</i> -((1-(4-isobutilpiperazin-1-il)ciclobutil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,53	427



204		<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -tiopiran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,61	473
205		<i>N</i> -((4-(4-(2-etoxi)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -tiopiran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida	A	2,17	489

**Ejemplo 206.** *N*-((4-(4-(2-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-*N*-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida



5 El ejemplo 206 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 192, usando 4-vinilpiridina como reactivo.

10 HPLC-MS (Método A): Ret, 1,87 min; ESI<sup>+</sup>-MS *m/z*, 506 (M+1).

**Tabla de los ejemplos con unión al receptor opioide  $\mu\mu$  y al receptor  $\sigma_1$ :**

**Actividad biológica**

15 **Estudio farmacológico**

Ensayo de un radioligando del receptor  $\sigma_1$  humano

20 Para investigar las propiedades de unión de los compuestos de prueba al receptor  $\sigma_1$  humano, se usaron membranas HEK-293 transfectadas y [<sup>3</sup>H](+)-pentazocina (Perkin Elmer, NET-1056) como radioligando. El ensayo se llevó a cabo con 7  $\mu$ g de una suspensión de las membranas, [<sup>3</sup>H](+)-pentazocina 5 nM en o bien ausencia o bien presencia de regulador de pH o bien de Haloperidol 10  $\mu$ M para la unión total y no específica, respectivamente. El regulador de pH de unión contuvo Tris-HCl 50 mM a un pH de 8, Las placas se incubaron a 37°C durante 120 minutos. Después del

25 período de incubación, la mezcla de reacción se transfirió a continuación a placas MultiScreen HTS, FC (Millipore), se filtró y las placas se lavaron 3 veces con Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo (pH de 7,4). Los filtros se secaron y se llevó a cabo el recuento con una eficacia de aproximadamente un 40% en un contador de centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) usando un cóctel líquido de centelleo EcoScint.

30 Ensayo de un radioligando del receptor opioide  $\mu$  humano

Para investigar las propiedades de unión de los compuestos de prueba al receptor opioide  $\mu$  humano, se usaron membranas de células CHO-K1 transfectadas y [<sup>3</sup>H]-DAMGO (Perkin Elmer, ES-542-C) como radioligando. El ensayo

se llevó a cabo con 20 µg de una suspensión de las membranas y [<sup>3</sup>H]-DAMGO 1 nM o bien en ausencia o bien en presencia de regulador de pH o de Naloxona 10 µM para la unión total y no específica, respectivamente. El regulador de pH de unión contuvo Tris-HCl 50 mM y MgCl<sub>2</sub> 5 mM a un pH de 7,4, Las placas se incubaron a 27°C durante 60 minutos. Después del período de incubación, la mezcla de reacción se transfirió a continuación a placas MultiScreen HTS, FC (Millipore), se filtró y las placas se lavaron 3 veces con Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo (pH de 7,4). Los filtros se secaron y se llevó a cabo el recuento con una eficacia de aproximadamente un 40% en un contador de centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) usando un cóctel líquido de centelleo EcoScint.

Resultados:

Dado que esta invención tiene como propósito proporcionar un compuesto o una serie de compuestos químicamente relacionados que actúen como ligandos duales del receptor  $\sigma_1$  y el receptor opioide  $\mu$ , es una realización muy preferida en la que se seleccionan compuestos que actúan como ligandos duales del receptor  $\sigma_1$  y el receptor opioide  $\mu$  y especialmente compuestos que tienen una unión que se expresa como  $K_i$  que es preferiblemente < 1000 nM para ambos receptores, más preferiblemente < 500 nM, aún más preferiblemente < 100 nM.

Se adoptó la siguiente escala para representar la unión al receptor  $\sigma_1$  y el receptor opioide  $\mu$  expresada como  $K_i$ :

+ Tanto  $K_i$ - $\mu$  como  $K_i$ - $\sigma_1$   $\geq$  500 nM

++ Una  $K_i$  < 500 nM mientras que la otra  $K_i$  es  $\geq$  500 nM

+++ Tanto  $K_i$ - $\mu$  como  $K_i$ - $\sigma_1$  < 500 nM

++++ Tanto  $K_i$ - $\mu$  como  $K_i$ - $\sigma_1$  < 100 nM

Todos los compuestos preparados en la presente solicitud muestran unión al receptor  $\sigma_1$  y el receptor opioide  $\mu$ , en particular se muestran los siguientes resultados de unión:

EJ.	$\mu$ y $\sigma_1$ dual
1	++++
2	++++
3	++++
4	++++
5	++++
6	+++
7	++
8	+++
9	++
10	+++
11	++
12	+
13	++++
14	++

ES 2 760 974 T3

15	++
16	+++
17	+++
18	+++
19	++++
20	++++
21	+++
22	++
23	++
24	+
25	++++
26	+++
27	+++
28	++++
29	++++
30	++++
31	++
32	++++
33	+++
34	++++
35	++++
36	+++
37	+++
38	++
39	++
40	++
41	+
42	++
43	++
44	++++

ES 2 760 974 T3

45	+
46	++++
47	++
48	++
49	++
50	+++
51	+++
52	+++
53	+++
54	+++
55	+++
56	+++
57	++
58	++
59	+++
60	+++
61	+++
62	++
63	++
64	+++
65	+++
66	++++
67	+++
68	++
69	++
70	++
71	++
72	++
73	++
74	++

ES 2 760 974 T3

75	+++
76	+++
77	++++
78	+++
79	+++
80	+++
81	+++
82	++++
83	++++
84	+++
85	+
86	+++
87	+
88	++
89	++++
90	++++
91	++++
92	+++
93	+++
94	++
95	++++
96	+++
97	+++
98	+++
99	++
100	++++
101	+++
102	+
103	+
104	+++

ES 2 760 974 T3

105	++++
106	++
107	+++
108	+++
109	+++
110	+++
111	+++
112	++
113	++
114	+++
115	++
116	++++
117	++++
118	++++
119	+++
120	+
121	+
122	+++
123	++++
124	++++
125	++
126	++++
127	+
128	++++
129	+++
130	++++
131	++
132	++
133	++++
134	++

ES 2 760 974 T3

135	+++
136	+++
137	++++
138	++++
139	++
140	+++
141	+++
142	++++
143	+++
144	+++
145	+++
146	+++
147	+++
148	+
149	++++
150	+++
151	+
152	+
153	++
154	+
155	+++
156	++
157	+++
158	++
159	++++
160	+++
161	+++
162	+
163	+
164	++

ES 2 760 974 T3

165	+
166	+
167	+++
168	++
169	+
170	++
171	+
172	+
173	+++
174	+++
175	+++
176	+++
177	+++
178	++
179	+++
180	+
181	+
182	+++
183	+++
184	+
185	++
186	++
187	+++
188	++
189	++++
190	+++
191	+
192	++
193	+++
194	++

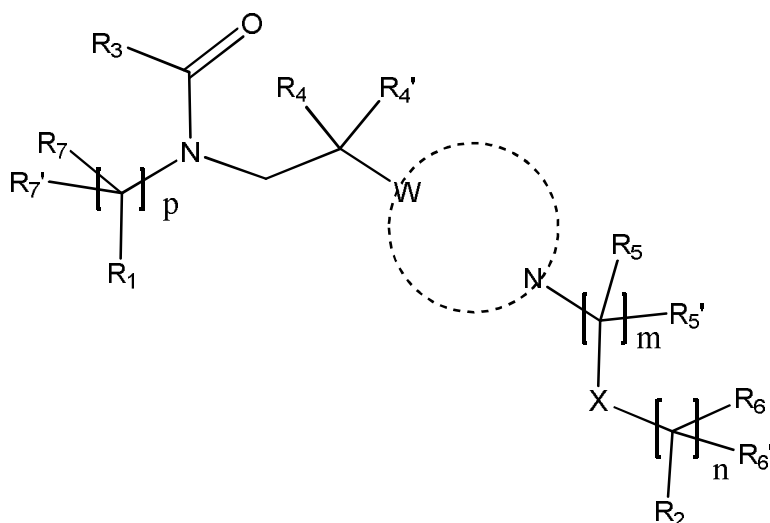


# ES 2 760 974 T3

195	++
196	++
197	++++
198	++++
199	+
200	+
201	++
202	+++
203	+++
204	+++
205	+++
206	+++

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):



(I)

donde

m es 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

W es nitrógeno o carbono;

X es un enlace,  $-\text{C}(\text{R}_x\text{R}_x)-$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$  u  $-\text{O}-$ ;

en donde  $\text{R}_x$  se selecciona de halógeno,  $-\text{OR}_{15}$ , alquilo de  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido;


$\text{R}_x$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

$\text{R}_{15}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

$\text{R}_1$  se selecciona de alquilo de  $\text{C}_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo de  $\text{C}_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en  $\text{R}_1$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-\text{R}_{11}$ ,  $-\text{OR}_{11}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NR}_{11}\text{R}_{11''}$ ,  $\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{R}_{11'}$ ,  $-\text{NR}_{11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11'}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11}\text{R}_{11'}$ ,  $-\text{NR}_{11}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11'}\text{R}_{11''}$ ,  $-\text{SR}_{11}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{11}$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$ ,  $-\text{CN}$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{11'}$ ,  $-\text{NR}_{11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{11'}\text{R}_{11''}$  y  $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}_{11}$ ;

adicionalmente, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $\text{R}_1$ , si está sustituido, también puede

estar sustituido por  o  $=\text{O}$ ;

en donde el alquilo, alquenilo o alquinilo en  $\text{R}_1$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de  $-\text{OR}_{11}$ , halógeno,  $-\text{CN}$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-\text{SR}_{11}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{11}$  y  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{11}$ ;


donde  $R_{11}$ ,  $R_{11'}$  y  $R_{11''}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido;

5 y donde  $R_{11''}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y  $-Boc$ ;

$R_2$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

10 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-R_{12}$ ,  $-OR_{12}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_{12}R_{12''}$ ,  $NR_{12}C(O)R_{12'}$ ,  $-NR_{12}S(O)_2R_{12'}$ ,  $-S(O)_2NR_{12}R_{12'}$ ,  $-NR_{12}C(O)NR_{12'}R_{12''}$ ,  $-SR_{12}$ ,  $-S(O)R_{12}$ ,  $S(O)_2R_{12}$ ,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-C(O)OR_{12}$ ,  $-C(O)NR_{12}R_{12'}$ ,  $-NR_{12}S(O)_2NR_{12'}R_{12''}$  y  $C(CH_3)_2OR_{12}$ ;

15 adicionalmente, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $R_2$ , si está sustituido, también puede

estar sustituido por  o  $=O$ ;

20 donde el alquilo, alquenilo o alquinilo en  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de  $-OR_{12}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{12}$ ,  $-S(O)R_{12}$  y  $-S(O)_2R_{12}$ ;

25 en donde  $R_{12}$ ,  $R_{12'}$  y  $R_{12''}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido;

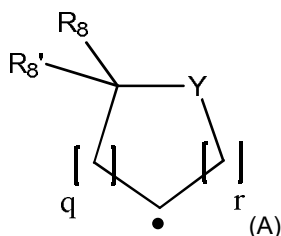
y donde  $R_{12''}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y  $-Boc$ ;

30  $R_3$  se selecciona de alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido,  $-NR_9R_9$  y  $-CH_2OR_9$ ;

35 en donde  $R_9$  y  $R_9'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

40  $R_4$  y  $R_4'$  se seleccionan independientemente de alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido,

de forma alternativa,  $R_4$  y  $R_4'$  pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un ciclo de fórmula (A) (en donde "•" marca el átomo de carbono al que  $R_4$  y  $R_4'$  están unidos):



45 donde

q es 0 o 1;

50 r es 0, 1 o 2;

Y es  $-CH_2-$ ,  $-N(R_y)-$ ,  $-S-$  u  $-O-$ ;

55  $R_8$  y  $R_8'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

de forma alternativa,  $R_8$  y  $R_8'$ , tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de  $C_{3-6}$ ;

5  $R_y$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

$R_5$  y  $R_5'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido,  $-CH_2OR_{10}$  y  $-C(O)OR_{10}$ ;

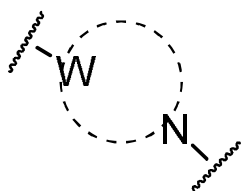
10 en donde  $R_{10}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

15  $R_6$  y  $R_6'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

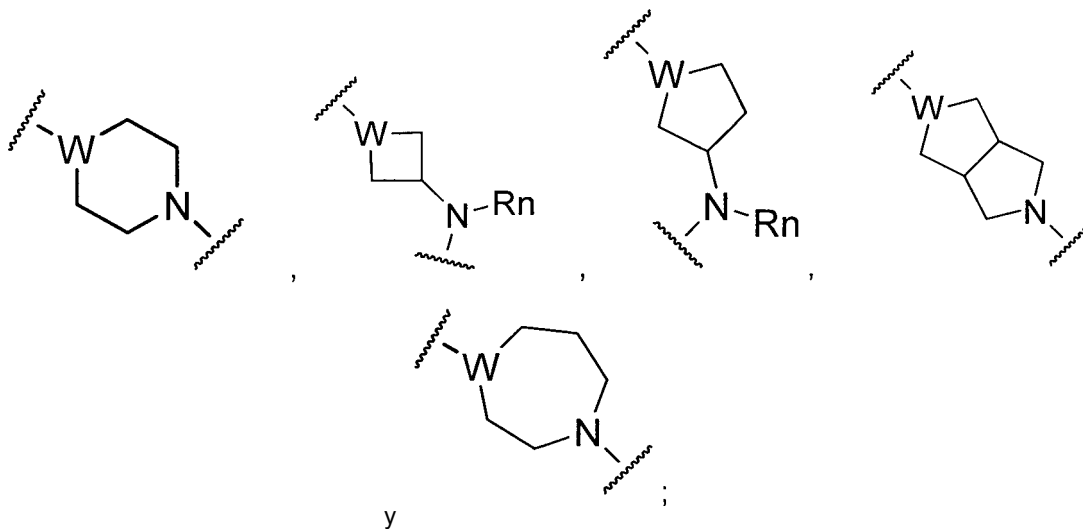
$R_7$  y  $R_7'$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

y donde

20



se selecciona de



25


en donde  $R_n$  se selecciona de alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido;

30 el alquilo, alquenilo o alquinilo, diferente del definido en  $R_1$  o  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de  $-OR_{13}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{13}$ ,  $-S(O)R_{13}$  y  $-S(O)_2R_{13}$ ;

35 donde  $R_{13}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alquenilo de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  no sustituido;

40 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo diferente del definido en  $R_1$  o  $R_2$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-R_{14}$ ,  $-OR_{14}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_{14}R_{14''}$ ,  $NR_{14}C(O)R_{14'}$ ,  $-NR_{14}S(O)_2R_{14'}$ ,  $-S(O)_2NR_{14}R_{14'}$ ,  $-NR_{14}C(O)NR_{14'}R_{14''}$ ,  $-SR_{14}$ ,  $-S(O)R_{14}$ ,  $S(O)_2R_{14}$ ,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-C(O)OR_{14}$ ,  $-C(O)NR_{14}R_{14'}$ ,  $-NR_{14}S(O)_2NR_{14'}R_{14''}$  y  $C(CH_3)_2OR_{14}$ ;

adicionalmente, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático, diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido,

también puede estar sustituido por  o =O;

5 donde R<sub>14</sub>, R<sub>14'</sub> y R<sub>14''</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquilo de C<sub>2-6</sub> no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;

10 y donde R<sub>14'''</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquilo de C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc;

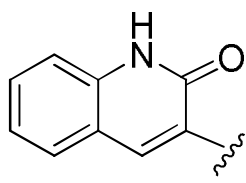
15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes;

15 con las condiciones de que:

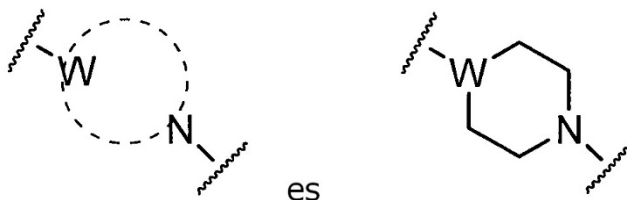
20 -[CR<sub>5</sub>R<sub>5</sub>]<sub>m</sub>-X-(CR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>2</sub> no sea metilo no sustituido;

o

R<sub>1</sub> no sea un grupo no sustituido ni sustituido por N-alquilo de la siguiente fórmula:

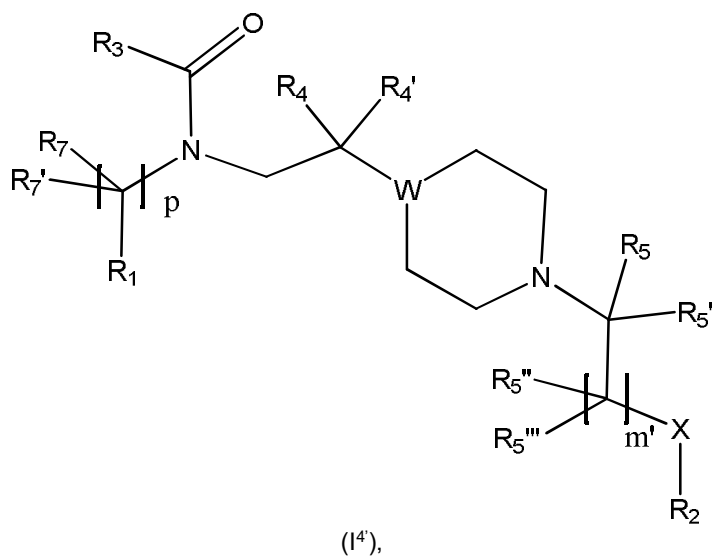


25 2. Compuesto según la reivindicación 1, donde



30 y W es nitrógeno o carbono; preferiblemente W es nitrógeno.

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula general (I<sup>4</sup>)



donde

5

$m'$  es 0 o 1;

$p$  es 0, 1 o 2;

10

$W$  es nitrógeno o carbono;

$X$  es un enlace,  $-C(R_xR_x)-$ ,  $C=O$ ,  $-C(O)O-$  u  $-O-$ ;

15

en donde  $R_x$  se selecciona de halógeno,  $-OR_{15}$ , alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

$R_x$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;

20

$R_{15}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquino de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido;


25

$R_1$  se selecciona de alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquino de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo monocíclico sustituido o no sustituido y heterociclilo policíclico no sustituido;

en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en  $R_1$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $-R_{11}$ ,  $-OR_{11}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR_{11}R_{11'}$ ,  $NR_{11}C(O)R_{11'}$ ,  $-NR_{11}S(O)_2R_{11'}$ ,  $-S(O)_2NR_{11}R_{11'}$ ,  $-NR_{11}C(O)NR_{11}R_{11'}$ ,  $-SR_{11}$ ,  $-S(O)R_{11}$ ,  $S(O)_2R_{11}$ ,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-C(O)OR_{11}$ ,  $-C(O)NR_{11}R_{11'}$ ,  $-NR_{11}S(O)_2NR_{11}R_{11'}$  y  $C(CH_3)_2OR_{11}$ ;

30

adicionalmente, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en  $R_1$ , si está sustituido, también puede

estar sustituido por  o  $=O$ ;

35

en donde el alquilo, alqueno o alquino en  $R_1$ , si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de  $-OR_{11}$ , halógeno,  $-CN$ , haloalquilo, haloalcoxi,  $-SR_{11}$ ,  $-S(O)R_{11}$  y  $-S(O)_2R_{11}$ ;

40

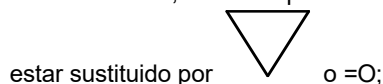
donde  $R_{11}$ ,  $R_{11'}$  y  $R_{11''}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  no sustituido y alquino de  $C_{2-6}$  no sustituido;

y donde  $R_{11''}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  no sustituido, alqueno de  $C_{2-6}$  no sustituido, alquino de  $C_{2-6}$  no sustituido y  $-Boc$ ;

R<sub>2</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueniilo de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido,

5 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -R<sub>12</sub>, -OR<sub>12</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>12</sub>R<sub>12''</sub>, NR<sub>12</sub>C(O)R<sub>12'</sub>, -NR<sub>12</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>12'</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>12'</sub>, -NR<sub>12</sub>C(O)NR<sub>12'</sub>R<sub>12''</sub>, -SR<sub>12</sub>, -S(O)R<sub>12</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR<sub>12</sub>, -C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>12'</sub>, -NR<sub>12</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>12'</sub>R<sub>12''</sub> y C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OR<sub>12</sub>;

10 adicionalmente, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R<sub>2</sub>, si está sustituido, también puede



15 donde el alquilo, alqueniilo o alquinilo en R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de -OR<sub>12</sub>, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR<sub>12</sub>, -S(O)R<sub>12</sub> y -S(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>;

en donde R<sub>12</sub>, R<sub>12'</sub> y R<sub>12''</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueniilo de C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquinilo de C<sub>2-6</sub> no sustituido;

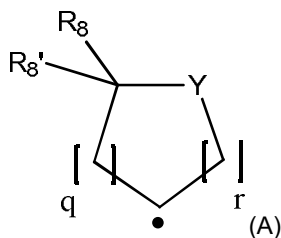
20 y donde R<sub>12''</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueniilo de C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquinilo de C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc;

R<sub>3</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueniilo de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, -NR<sub>9</sub>R<sub>9'</sub> y -CH<sub>2</sub>OR<sub>9</sub>;

30 en donde R<sub>9</sub> y R<sub>9'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueniilo de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquinilo de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido;

R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> se seleccionan independientemente de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueniilo de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquinilo de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido,

35 de forma alternativa, R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un ciclo de fórmula (A), en donde "•" marca el átomo de carbono al que R<sub>4</sub> y R<sub>4'</sub> están unidos:



40 donde

q es 0 o 1

r es 0, 1 o 2

45 Y es -CH<sub>2</sub>-, -N(R<sub>y</sub>)-, -S- u -O-;

R<sub>8</sub> y R<sub>8'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueniilo de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquinilo de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

50 de forma alternativa, R<sub>8</sub> y R<sub>8'</sub>, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un cicloalquilo de C<sub>3-6</sub>;

55 R<sub>y</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueniilo de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquinilo de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

R<sub>5</sub> y R<sub>5'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, -CH<sub>2</sub>OR<sub>10</sub> y -C(O)OR<sub>10</sub>;

5 en donde R<sub>10</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

R<sub>5''</sub> y R<sub>5'''</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, -CH<sub>2</sub>OR<sub>10'</sub> y -C(O)OR<sub>10'</sub>;

10 en donde R<sub>10'</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;


R<sub>7</sub> y R<sub>7'</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido;

15 el alquilo, alqueno o alquino, diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de -OR<sub>13</sub>, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR<sub>13</sub>, -S(O)R<sub>13</sub> y -S(O)<sub>2</sub>R<sub>13</sub>;

20 donde R<sub>13</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido y alquino de C<sub>2-6</sub> no sustituido;

25 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido, está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -R<sub>14</sub>, -OR<sub>14</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>14''</sub>, NR<sub>14</sub>C(O)R<sub>14'</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>14'</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14</sub>R<sub>14'</sub>, -NR<sub>14</sub>C(O)NR<sub>14'</sub>R<sub>14''</sub>, -SR<sub>14</sub>, -S(O)R<sub>14</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR<sub>14</sub>, -C(O)NR<sub>14</sub>R<sub>14'</sub>, -NR<sub>14</sub>S(O)<sub>2</sub>NR<sub>14'</sub>R<sub>14''</sub> y C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OR<sub>14</sub>;

adicionalmente, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático, diferente del definido en R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub>, si está sustituido,

30 también puede estar sustituido por  o =O;

donde R<sub>14</sub>, R<sub>14'</sub> y R<sub>14''</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;

35 y donde R<sub>14'''</sub> se selecciona de hidrógeno, alquilo de C<sub>1-6</sub> no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> no sustituido y -Boc;

40 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

4. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 3, donde

45 X es un enlace, C=O, -C(O)O- u -O-; preferiblemente X es un enlace u -O-.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde

50 R<sub>1</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo monocíclico sustituido o no sustituido; preferiblemente R<sub>1</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo monocíclico sustituido o no sustituido; más preferiblemente R<sub>1</sub> es etilo sustituido o no sustituido, isobutilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, piridina sustituida o no sustituida y tiazol sustituido o no sustituido.

55 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde

60 R<sub>2</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, alqueno de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, alquino de C<sub>2-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; preferiblemente R<sub>2</sub> se selecciona de alquilo de C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; más preferiblemente R<sub>2</sub> se selecciona de metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, isopropilo sustituido o no sustituido, isobutilo sustituido o no sustituido, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, fenilo



sustituido o no sustituido, piridina sustituida o no sustituida, piperidina sustituida o no sustituida, morfolina sustituida o no sustituida o ciclopropilo sustituido o no sustituido.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde

$R_3$  se selecciona de alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido,  $-NR_9R_{9'}$  y  $-CH_2OR_9$ ; preferiblemente  $R_3$  es etilo sustituido o no sustituido;

en donde  $R_9$  y  $R_{9'}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclilo sustituido o no sustituido; preferiblemente se seleccionan de hidrógeno y alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido; preferiblemente se seleccionan de hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido y etilo sustituido o no sustituido.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde

$R_4$  y  $R_{4'}$  se seleccionan independientemente de alquilo de  $C_{1-6}$  sustituido o no sustituido, alqueniilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido y alquinilo de  $C_{2-6}$  sustituido o no sustituido; preferiblemente  $R_4$  y  $R_{4'}$  son ambos metilo sustituido o no sustituido.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde

$R_4$  y  $R_{4'}$  forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un ciclo de fórmula (A), preferiblemente el ciclo de fórmula (A) se selecciona de tetrahidropirano sustituido o no sustituido, tetrahidrotiopirano sustituido o no sustituido, ciclopropilo sustituido o no sustituido, ciclobutilo sustituido o no sustituido, oxetano sustituido o no sustituido, ciclohexilo sustituido o no sustituido y piperidina sustituida o no sustituida.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde el compuesto se selecciona de la siguiente lista:

1	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
2	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(2-clorofenil)propionamida
3	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(2-metoxifenil)propionamida
4	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(2-fluorofenil)propionamida
5	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-fluorofenil)propionamida
6	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(5-fluoropiridin-2-il)propionamida
7	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(5-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
8	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(4-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida

ES 2 760 974 T3

9	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(5-(trifluorometil)piridin-3-il)propionamida
10	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(5-fluoropiridin-3-il)propionamida
11	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propionamida
12	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-4-il)propionamida
13	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(1-feniletíl)propionamida
14	<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
15	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -isobutilpropionamida
16	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
17	<i>N</i> -((9-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
18	<i>N</i> -((3-(4-bencilpiperazin-1-il)oxetan-3-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
19	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclohexil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
20	<i>N</i> -((1-(4-fenetilpiperazin-1-il)ciclohexil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
21	<i>N</i> -((1-(4-fenetilpiperazin-1-il)ciclohexil)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
22	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
23	<i>N</i> -((1-metil-4-(4-fenetilpiperazin-1-il)piperidin-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
24	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)- <i>N</i> -(4-etoxifenil)propionamida

ES 2 760 974 T3

25	<i>N</i> -(2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
26	<i>N</i> -(2-metil-2-(4-fenetilpiperazin-1-il)propil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
27	<i>N</i> -(2-metil-2-(4-fenetilpiperazin-1-il)propil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
28	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
29	<i>N</i> -((1-(4-fenetilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
30	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
31	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(piridin-4-il)propionamida
32	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(2-metoxifenil)propionamida
33	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(5-fluoropiridin-2-il)propionamida
34	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(2-clorofenil)propionamida
35	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(2-fluorofenil)propionamida
36	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(piridin-3-il)propionamida
37	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-2-metoxi- <i>N</i> -fenilacetamida
38	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)tiofeno-2-carboxamida
39	<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-2-metoxi- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida
40	<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida

## ES 2 760 974 T3

41	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)- <i>N</i> -feniltiazol-2-carboxamida
42	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-1-metilpiperidin-4-il)metil)- <i>N</i> -feniltiofeno-2-carboxamida
43	<i>N</i> -(2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)-2-metoksi- <i>N</i> -fenilacetamida
44	<i>N</i> -(2-metil-2-(4-fenetilpiperazin-1-il)propil)- <i>N</i> -fenilfuran-2-carboxamida
45	3-etil-1-(2-metil-2-(4-fenetilpiperazin-1-il)propil)-1-fenilurea
46	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-2-metoksi- <i>N</i> -fenilacetamida
47	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)tiofeno-2-carboxamida
48	1-(2-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)-3-etil-1-fenilurea
49	1-((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-3-etil-1-(piridin-2-il)urea
50	3-etil-1-((1-(4-fenetilpiperazin-1-il)ciclohexil)metil)-1-fenilurea
51	2-metoksi- <i>N</i> -(2-metil-2-(4-fenetilpiperazin-1-il)propil)- <i>N</i> -fenilacetamida
52	1-((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-3-etil-1-fenilurea
53	3-etil-1-((1-(4-fenetilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)-1-fenilurea
54	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(2-idroxifenil)propionamida
55	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(2-idroxifenil)propionamida
56	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetraidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida

ES 2 760 974 T3

57	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-cianofenil)propionamida
58	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-cianopiridin-2-il)propionamida
59	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
60	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-ciano-6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
61	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-ciano-5-fluoropiridin-2-il)propionamida
62	<i>N</i> -(3-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
63	<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
64	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida
65	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)propionamida
66	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
67	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
68	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-cianopiridin-2-il)propionamida
69	<i>N</i> -(2-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida
70	<i>N</i> -(2-(4-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
71	<i>N</i> -(2-fluorofenil)- <i>N</i> -(2-(4-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)propionamida
72	<i>N</i> -(2-(4-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)- <i>N</i> -fenilpropionamida

## ES 2 760 974 T3

73	<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -(2-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2-metilpropil)propionamida
74	<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -(2-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)propionamida
75	<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -(2-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metilpropil)propionamida
76	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(2-(trifluorometil)piridin-3-il)propionamida
77	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida
78	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(4-(trifluorometil)piridin-3-il)propionamida
79	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(3-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
80	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(3-cianopiridin-2-il)propionamida
81	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(4-fluorofenil)propionamida
82	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida
83	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
84	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)propionamida
85	<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
86	<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
87	<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
88	<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida

ES 2 760 974 T3

89	<i>N</i> -((9-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
90	<i>N</i> -((4-(1-bencilpiperidin-4-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
91	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
92	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(tiazol-2-il)propionamida
93	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(5-fluoropiridin-3-il)propionamida
94	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(5-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
95	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(3-fluorofenil)propionamida
96	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(3-cianofenil)propionamida
97	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)propionamida
98	<i>N</i> -bencil- <i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)propionamida
99	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -etilpropionamida
100	<i>N</i> -((4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
101	<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
102	<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
103	<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((4-(4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
104	<i>N</i> -((4-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida

## ES 2 760 974 T3

105	<i>N</i> -((4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
106	<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
107	<i>N</i> -((4-(4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
108	<i>N</i> -((4-(4-(3,4-difluorobencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
109	<i>N</i> -((4-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
110	<i>N</i> -((4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
111	<i>N</i> -((4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
112	<i>N</i> -((4-(4-(1-metoxipropan-2-il)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
113	<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((1-(4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)propionamida
114	<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((1-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)propionamida
115	<i>N</i> -((1-(4-(4-acetamidobencil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
116	<i>N</i> -((1-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
117	<i>N</i> -((1-(4-(3,4-difluorobencil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
118	<i>N</i> -((1-(4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
119	<i>N</i> -fenil- <i>N</i> -((1-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)propionamida
120	<i>N</i> -((1-(4-((3-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida



ES 2 760 974 T3

121	<i>N</i> -((1-(4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
122	<i>N</i> -((1-(4-((5-fluoropiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
123	<i>N</i> -((1-(4-isobutilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
124	<i>N</i> -((1-(4-isopentilpiperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
125	<i>N</i> -metil-4-((4-(4-(( <i>N</i> -fenilpropionamido)metil)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzamida
126	<i>N</i> -((4-(4-fenetilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
127	<i>N</i> -((4-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
128	<i>N</i> -((4-(4-fenetilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
129	<i>N</i> -((3-(4-fenetilpiperazin-1-il)oxetan-3-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
130	<i>N</i> -((1-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
131	<i>N</i> -metil-4-((4-(1-(( <i>N</i> -fenilpropionamido)metil)ciclopropil)piperazin-1-il)metil)benzamida
132	<i>N</i> -((1-(4-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
133	<i>N</i> -((4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
134	<i>N</i> -((4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
135	<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida
136	<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida

ES 2 760 974 T3

137	<i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
138	<i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
139	<i>N</i> -((4-(4-sec-butilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
140	<i>N</i> -((4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
141	<i>N</i> -((4-(4-(2-(trifluorometoxi)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
142	<i>N</i> -((4-(4-(2-isobutoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
143	<i>N</i> -((4-(4-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
144	etil 3-(4-(4-(( <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamido)metil)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)piperazin-1-il)propanoato
145	<i>N</i> -((4-(4-(3-metoxipropil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
146	<i>N</i> -((4-(4-propilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
147	<i>N</i> -((4-(4-butilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
148	<i>N</i> -((4-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
149	<i>N</i> -((4-(4-(2-fenoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
150	<i>N</i> -((4-(4-(3-etoxipropil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
151	<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
152	<i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida

ES 2 760 974 T3

153	<i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
154	<i>N</i> -((4-(4-sec-butilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
155	<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
156	<i>N</i> -((4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida
157	<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
158	<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
159	<i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
160	<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
161	<i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
162	<i>N</i> -((4-(4-sec-butilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
163	<i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
164	<i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
165	<i>N</i> -((4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
166	<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
167	<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
168	<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida

169	<i>N</i> -((4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)propionamida
170	<i>N</i> -(3-fluoropiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
171	<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
172	<i>N</i> -(6-cianopiridin-2-il)- <i>N</i> -((4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)propionamida
173	<i>N</i> -((9-(4-isopentilpiperazin-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
174	<i>N</i> -((9-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
175	<i>N</i> -((9-(4-isobutilpiperazin-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
176	<i>N</i> -((9-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)-6-oxaspiro[4.5]decan-9-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
177	<i>N</i> -((4-(1-(2-etoxietil)piperidin-4-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
178	<i>N</i> -((4-(1-isobutilpiperidin-4-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
179	<i>N</i> -((1-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)ciclopropil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
180	metil 2-fenil-2-(4-(4-( <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamido)metil)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)piperazin-1-il)acetato
181	<i>N</i> -((4-(4-(2-hidroxi-1-feniletil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(piridin-2-il)propionamida
182	<i>N</i> -((4-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
183	<i>N</i> -((4-(4-(2-ciclopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
184	<i>N</i> -((4-(4-(2-morfolinoetil)piperazin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida

185	<i>N</i> -((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
186	<i>N</i> -((4-(4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
187	<i>N</i> -((4-(4-(2-propoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
188	<i>N</i> -((4-(4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
189	<i>N</i> -((4-(4-(2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
190	<i>N</i> -((4-(4-(2-fluoro-2-metilpropil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
191	<i>N</i> -((4-(4-(2-Metoxi-2-metilpropil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
192	<i>N</i> -((4-(4-(2-(3-Fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
193	<i>N</i> -((4-(4-(2-hidroxi-2-feniletal)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
194	<i>N</i> -((4-(4-(2-hidroxi-1-feniletal)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
195	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)piperidin-4-il)metil)- <i>N</i> -fenilpropionamida

opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

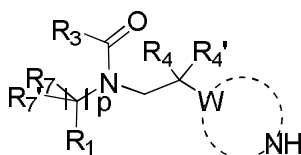
- 5
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde el compuesto se selecciona de la siguiente lista:

196	<i>N</i> -((4-(5-bencilhexahidropirrol[3,4- <i>c</i> ]pirrol-2(1 <i>H</i> )-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
197	<i>N</i> -((1-(4-bencilpiperazin-1-il)ciclobutil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
198	<i>N</i> -((4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -tiopiran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida

199	<i>N</i> -((4-(5-isobutilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1 <i>H</i> )-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
200	<i>N</i> -((4-(5-(2-etoxietil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1 <i>H</i> )-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
201	<i>N</i> -((4-(4-(2-(piridin-3-il)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
202	<i>N</i> -((4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)ciclobutil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
203	<i>N</i> -((1-(4-isobutilpiperazin-1-il)ciclobutil)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
204	<i>N</i> -((4-(4-isobutilpiperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -tiopiran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
205	<i>N</i> -((4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -tiopiran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida
206	<i>N</i> -((4-(4-(2-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)- <i>N</i> -(6-(trifluorometil)piridin-2-il)propionamida

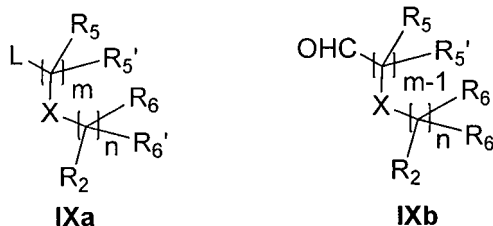
opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 5
12. Proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicho proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)

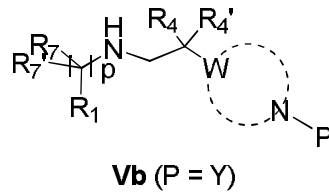


VIII

- 10
- con un compuesto de fórmula (Xa) a través de una reacción de alquilación o (Xb) a través de una reacción de aminación reductora

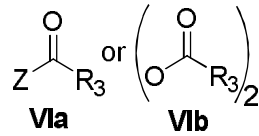


- 15
- o en donde dicho proceso comprende una reacción de acilación de un compuesto de fórmula Vb



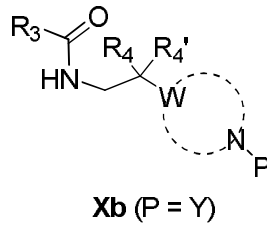
con un haluro de acilo de fórmula VIa o con un anhídrido de fórmula VIb,

5



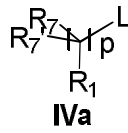
o en donde dicho proceso comprende tratar compuestos de fórmula Xb

10



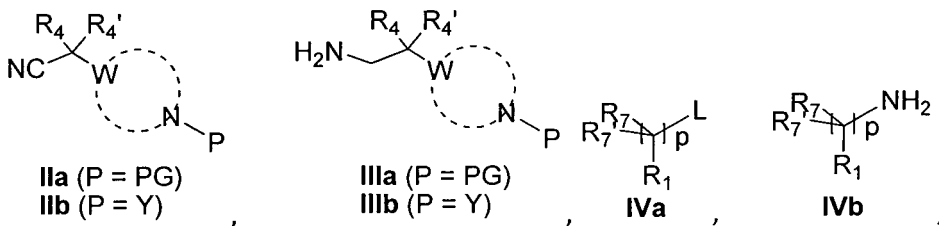
con un reactivo de fórmula Xb con un reactivo de fórmula IVa

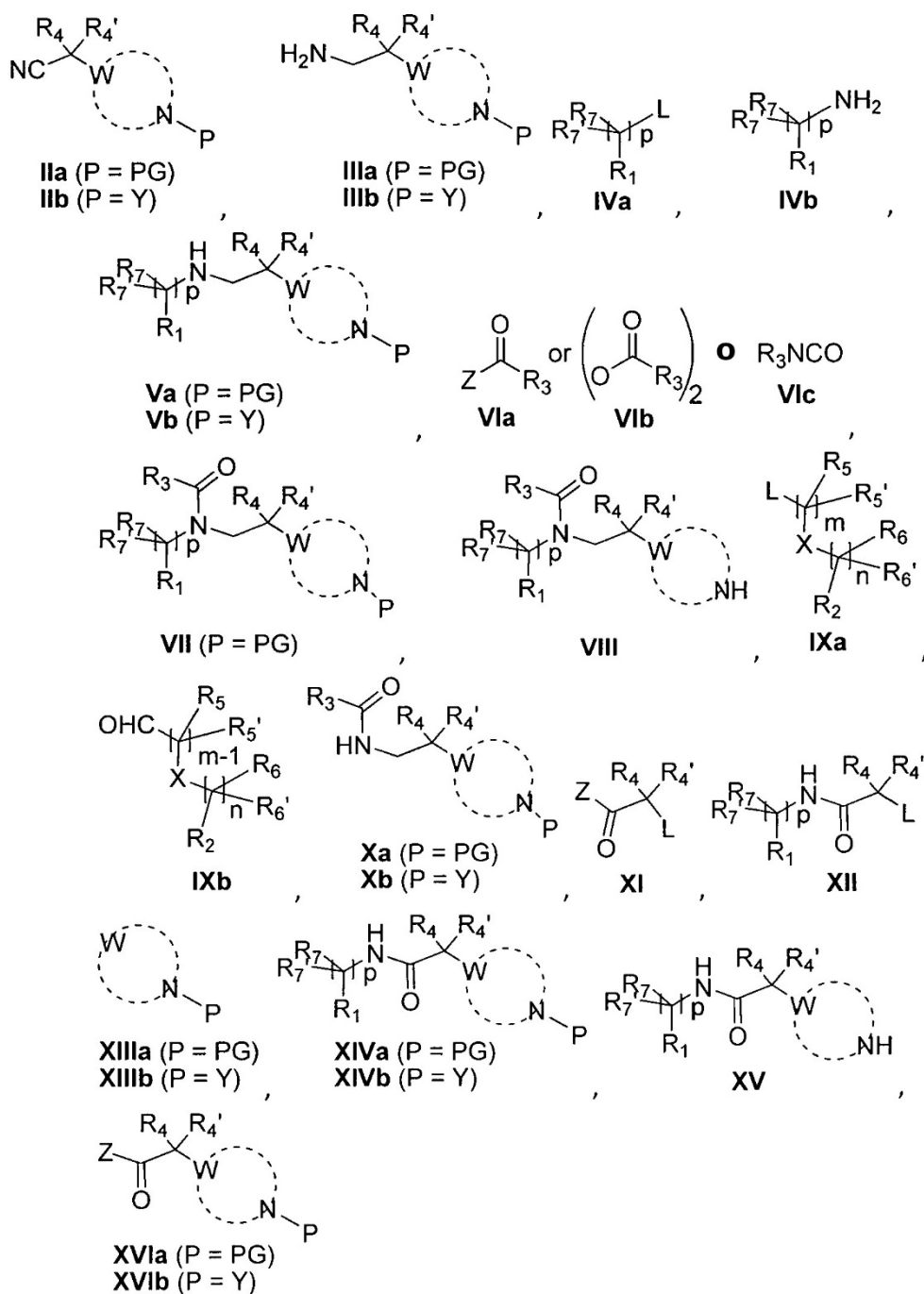
15



13. Uso de un compuesto de fórmula IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, VIa, VIb, VIc, VII, VIII, IXa, IXb, Xa, Xb, XI, XII, XIIIa, XIIIb, XIVa, XIVb, XV, XVIa o XVIb,

20





para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

- 5 14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como un medicamento.
16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento del dolor, especialmente moderado a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor debido al cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia.