

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 823 588**

51 Int. Cl.:

C07D 407/06 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 307/04 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2017 PCT/EP2017/000607**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2017 WO17198339**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2017 E 17725860 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3458450**

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

30 Prioridad:

20.05.2016 EP 16382222

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

07.05.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GARCÍA-LÓPEZ, MÓNICA;
ALMANSA-ROSALES, CARMEN;
LLORENTE-FERNÁNDEZ, ANA VIRGINIA;
CHRISTMANN, UTE y
RODRÍGUEZ ESCRICH, SERGIO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 823 588 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 tetrahidropirano que tienen actividad multimodal contra el dolor

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos que presentan actividad farmacológica dual tanto frente al receptor sigma (σ), como el receptor de opioides μ (MOR o receptor de opioides μ) y más particularmente a derivados de tetrahidropirano y tiopirano que presentan esta actividad farmacológica, a procedimientos de preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en terapia, en particular para el tratamiento del dolor.

Antecedentes de la invención

15 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 que 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)]. Las terapias contra el dolor existentes incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agonistas opioides, bloqueadores de los canales de calcio y antidepressivos, pero distan 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.

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 de opioides (μ , κ y γ), 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 de opioides μ (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 frente al dolor agudo. El descubrimiento de que el dolor crónico puede provocar una regulación por disminución 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 regulación por disminución de MOR inducida por el tratamiento, su internalización y otros mecanismos reguladores. Como consecuencia de esto, el tratamiento a largo plazo puede generar aumentos 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 provoca efectos secundarios inaceptables y un cumplimiento bajo por parte del paciente.

El receptor sigma-1 (σ_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 σ_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)], que lo describieron como un sistema anti-opioide endógeno, basándose en el hallazgo de que los agonistas del receptor σ_1 contrarrestaban la analgesia mediada por receptores de opioides, mientras que los antagonistas del receptor σ_1 , tales como haloperidol, la potenciaban.

Muchas pruebas preclínicas adicionales han indicado que el receptor σ_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 σ_1 desactivado, que 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 σ_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 σ_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 mediante el uso de antagonistas del receptor σ_1 y propiciaron la promoción de un compuesto, S1RA, a ensayos clínicos para el tratamiento 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 σ_1 alivia el dolor neuropático y también hace frente a algunas comorbilidades (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, rutas 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, sigue siendo necesario descubrir compuestos que presenten una actividad farmacológica mejorada o alternativa en el tratamiento del dolor, que sean eficaces y además 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 puede formularse 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 según la invención que se unen tanto al receptor de opioides μ como al receptor σ_1 .

El documento WO2015/092009 desvela derivados de piperazina que tienen actividad multimodal contra el dolor.

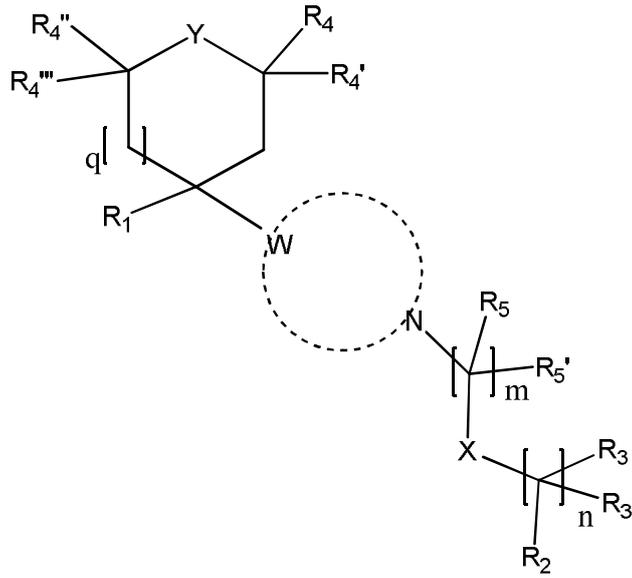
El documento WO2015/ 091939 desvela derivados de piperidina que tienen actividad multimodal contra el dolor.

40 **Sumario de la invención**

El objeto principal de la invención se refiere en un aspecto a derivados de tetrahidropirano y tiopirano que presentan una actividad dual uniéndose al receptor σ_1 y al receptor de opioides μ para su uso en el tratamiento del dolor.

45 Debido a que esta invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos relacionados químicamente que actúen como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor de opioides μ , es una realización muy preferida que el compuesto tenga una unión expresada como K_i que sea preferentemente < 1000 nM para ambos receptores, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

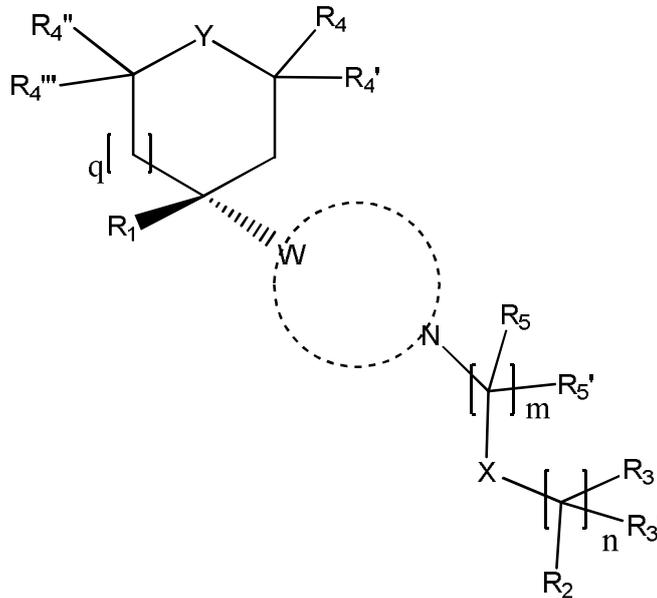
50 Más particularmente, el aspecto principal de la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I),



(I)

5 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_4'' , R_4''' , R_5 , R_5' , X , Y , W , m , n , p y q son tal como se definen a continuación en la descripción detallada.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I-a),

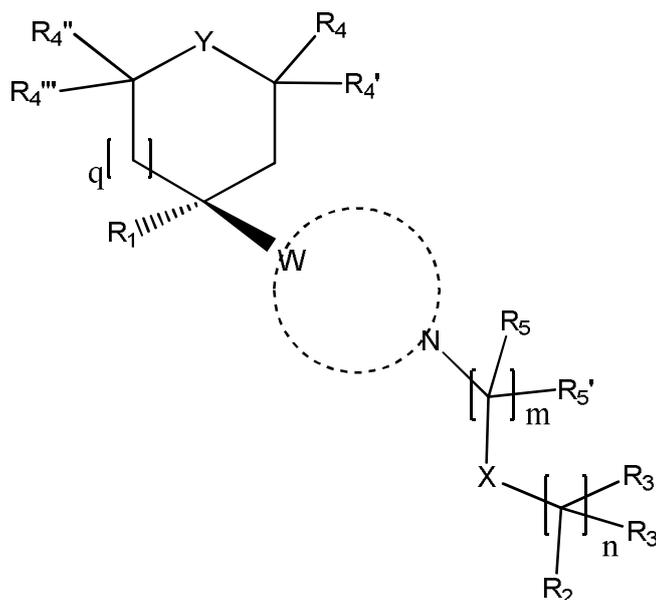


(I-a)

10

15 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_4'' , R_4''' , R_5 , R_5' , X , Y , W , m , n , p y q son tal como se definen a continuación en la descripción detallada.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I-b),



(I-b)

5 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_4' , R_4'' , R_4''' , R_5 , R_5' , X , Y , W , m , n , p y q son tal como se definen a continuación en la descripción detallada.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula general (I), (I-a) o (I-b).

10 Otro objetivo adicional de la invención se refiere al uso de algunos compuestos intermedios para la preparación de un compuesto de fórmula general (I), (I-a) o (I-b).

15 También es un objeto de la invención una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (I-a) o (I-b).

Finalmente, es un objetivo de la invención el uso del compuesto como medicamento y más particularmente para el tratamiento del dolor y de afecciones relacionadas con el dolor.

20 Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a una familia de derivados de tetrahidropirano y tiopirano estructuralmente distintos que presentan una actividad farmacológica tanto frente al receptor sigma (σ) como al receptor de opioides μ , solucionando por tanto el problema anterior de identificar tratamientos para el dolor alternativos o mejorados ofreciendo tales compuestos duales.

La invención se refiere a compuestos que tienen una actividad dual uniéndose al receptor σ_1 y al receptor de opioides μ para su uso en el tratamiento del dolor.

30 Debido a que esta invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos relacionados químicamente que actúen como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor de opioides μ , es una realización preferida que el compuesto tenga una unión expresada como K_i que sea preferentemente < 1000 nM para ambos receptores, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

35 El solicitante ha descubierto sorprendentemente que el problema de proporcionar una alternativa nueva y eficaz para tratar el dolor y los trastornos relacionados con el dolor puede solucionarse usando una estrategia analgésica multimodal equilibrada que combina dos actividades sinérgicas en un solo fármaco (es decir, ligandos duales que son bifuncionales y se unen al receptor de opioides μ y al receptor σ_1), potenciando de este modo la analgesia a través de la activación de σ_1 sin aumentar los efectos secundarios no deseados. Esto respalda el valor terapéutico de un compuesto dual MOR/receptor σ_1 , de modo que el componente de unión al receptor σ_1 actúe como adyuvante intrínseco del componente de unión a MOR.

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 acontecimientos adversos de los agonistas del receptor de opioides μ .

Un compuesto dual que puede unirse tanto al receptor de opioides μ como al receptor σ_1 presenta un potencial terapéutico sumamente valioso ya que proporciona una analgesia excepcional (aumentada en comparación con la potencia del componente de opioide solo) con un perfil de efectos secundarios reducido (un mayor margen de seguridad en comparación con el del componente de opioide solo) frente a las terapias con opioides existentes.

Convenientemente, los compuestos duales según la presente invención presentarían además una o más de las siguientes funcionalidades: antagonismo del receptor σ_1 y agonismo del receptor de opioides μ . Cabe destacar, sin embargo, que ambas funcionalidades "antagonismo" y "agonismo" también se subdividen según su efecto en subfuncionalidades como agonismo parcial o agonismo inverso. Por consiguiente, las funcionalidades del compuesto dual deben tenerse en cuenta dentro de un margen relativamente amplio.

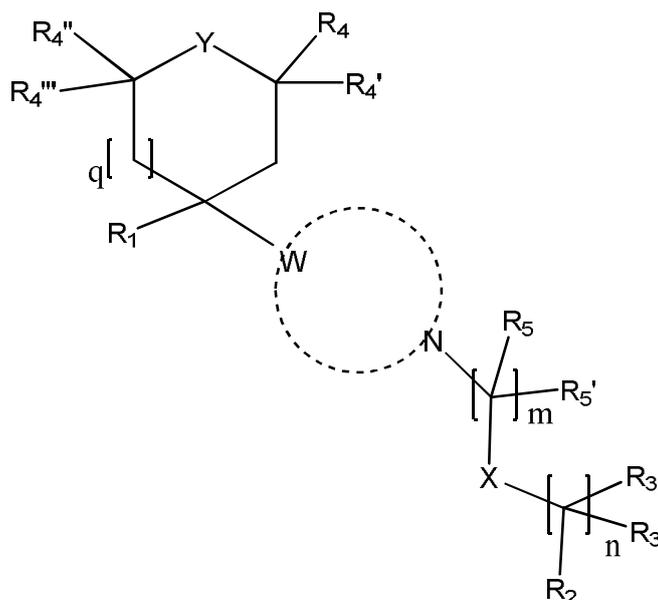
Un antagonista de uno de los receptores nombrados bloquea o reduce las respuestas mediadas por los agonistas. Las subfuncionalidades conocidas son antagonistas neutros o agonistas inversos.

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

Además, los dos mecanismos se complementan entre sí ya que los agonistas de MOR tan solo son eficaces marginalmente en el tratamiento del dolor neuropático, mientras que los antagonistas del receptor σ_1 presentan efectos excepcionales en modelos preclínicos de dolor neuropático. Así pues, el componente del receptor σ_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 acontecimientos adversos de los agonistas de MOR.

Otra ventaja 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 que implica que las propiedades farmacocinéticas sean más simples y que se produzca menos variabilidad entre los pacientes. Adicionalmente, esta estrategia puede mejorar el cumplimiento por parte del paciente y ampliar 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 se ha cuestionado 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)].

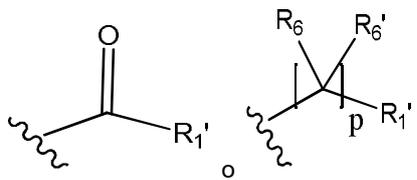
En su aspecto más amplio, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



(I)

en donde

R₁ es



5 m es 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

10 p es 0, 1 o 2;

q es 0 o 1;

W es nitrógeno o carbono;

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

en donde R_x se selecciona entre halógeno, -OR₇, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

20 R_x' se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

25 Y es -S- u -O-;

R₁' se selecciona entre alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido;

35 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R₁' si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₁₁, -OR₁₁, -NO₂, -NR₁₁R₁₁^m, NR₁₁C(O)R₁₁, -NR₁₁S(O)₂R₁₁, -S(O)₂NR₁₁R₁₁, NR₁₁C(O)NR₁₁R₁₁^m, -SR₁₁, -S(O)R₁₁, S(O)₂R₁₁, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₁, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₁S(O)₂NR₁₁R₁₁^m y C(CH₃)₂OR₁₁;

adicionalmente, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R₁' si está sustituido, también puede sustituirse con



40 u =O;

45 en donde el alquilo, alquenilo o alquinilo en R₁', si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OR₁₁, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR₁₁, -S(O)R₁₁, y -S(O)₂R₁₁;

en donde R₁₁, R₁₁' y R₁₁^m se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sin sustituir, alquenilo C₂₋₆ sin sustituir y alquinilo C₂₋₆ sin sustituir;

50 y en donde R₁₁^m se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sin sustituir, alquenilo C₂₋₆ sin sustituir, alquinilo C₂₋₆ sin sustituir y -Boc;

55 R₂ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido;

uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₁₂, -OR₁₂, -NO₂, -NR₁₂R₁₂^m, -NR₁₂C(O)R₁₂, -NR₁₂S(O)₂R₁₂, -S(O)₂NR₁₂R₁₂, NR₁₂C(O)NR₁₂R₁₂^m, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -

$C(O)OR_{12}$, $-C(O)NR_{12}R_{12'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{12}S(O)_2NR_{12'}R_{12''}$ y $-C(CH_3)_2OR_{12}$;

adicionalmente, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R_2 , si está sustituido, también puede sustituirse con

5



u =O;

10

en donde el alquilo, alqueno o alquino en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{12}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-SR_{12}$, $-S(O)R_{12}$, y $-S(O)_2R_{12}$;

15

en donde R_{12} , $R_{12'}$ y $R_{12''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sin sustituir, alqueno C_{2-6} sin sustituir y alquino C_{2-6} sin sustituir ;

y en donde $R_{12''}$ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sin sustituir, alqueno C_{2-6} sin sustituir, alquino C_{2-6} sin sustituir y $-Boc$;

20

R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido;

R_4 y R_4' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido,

25

alternativamente, R_4 y R_4' pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo no sustituido o sustituido;

R_4'' y R_4''' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido,

30

alternativamente, R_4'' y R_4''' pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo no sustituido o sustituido;

35

R_5 y R_5' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido, $-CHOR_8$ y $-C(O)OR_8$;

en donde R_8 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido;

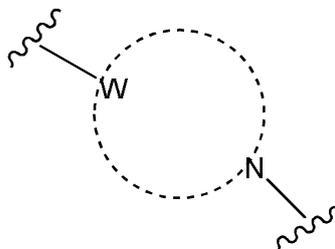
40

R_6 y R_6' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido;

en donde R_9 y R_9' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido;

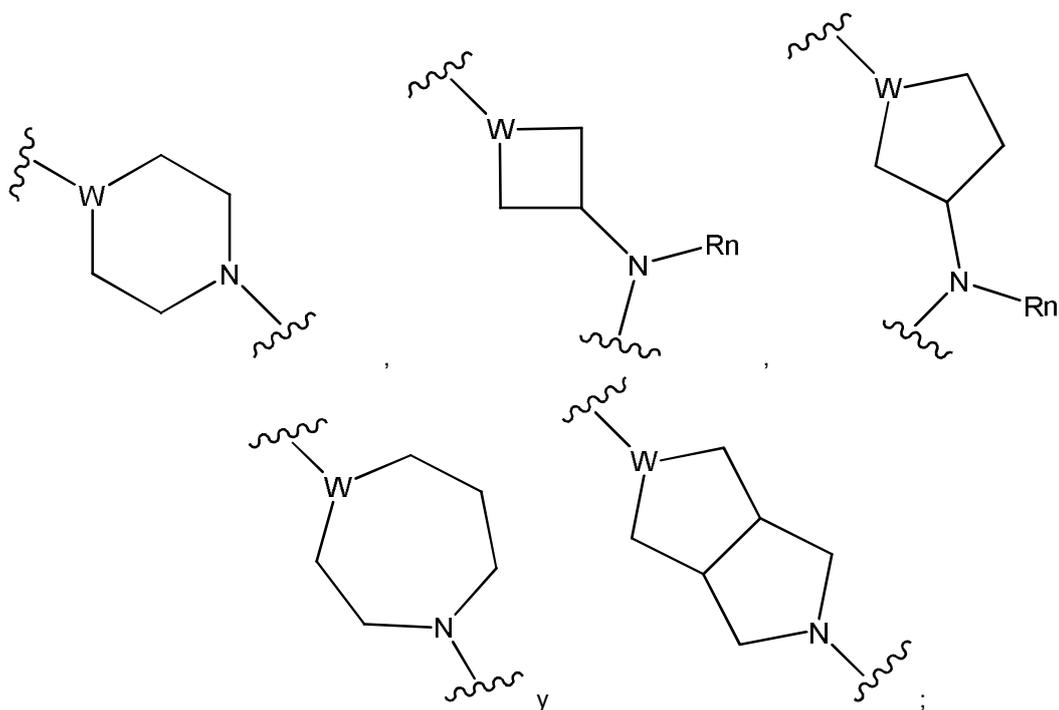
45

y en donde



50

se selecciona entre



5 en donde R_n se selecciona entre alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueniilo C₂₋₆ no sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido;

10 el alquilo, alqueniilo o alquinilo, distintos de los definidos en R₁' o R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OR₁₃, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR₁₃, -S(O)R₁₃, y -S(O)₂R₁₃;

15 en donde R₁₃, y R₁₃' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sin sustituir, alqueniilo C₂₋₆ sin sustituir, y alquinilo C₂₋₆ sin sustituir;

20 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo distintos de los definidos en R₁' o R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₁₄, -OR₁₄, -NO₂, -NR₁₄R₁₄'', NR₁₄C(O)R₁₄', -NR₁₄S(O)₂R₁₄', -S(O)₂NR₁₄R₁₄', -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₄'', -SR₁₄, -S(O)R₁₄, S(O)₂R₁₄', -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -C(O)OR₁₄, -C(O)NR₁₄R₁₄', -OCH₂CH₂OH, -NR₁₄S(O)₂NR₁₄R₁₄' y C(CH₃)₂OR₁₄;

25 adicionalmente, en donde cicloalquilo o heterociclilo no aromático, distintos de los definidos en R₁' o R₂, si está sustituido, también puede sustituirse con

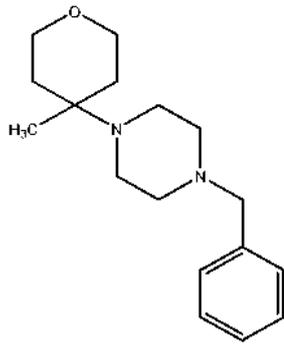


u =O;

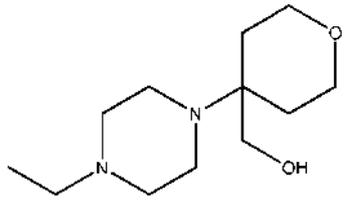
25 en donde R₁₄, R₁₄' y R₁₄'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sin sustituir, alqueniilo C₂₋₆ sin sustituir, alquinilo C₂₋₆ sin sustituir, arilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir y heterociclilo sin sustituir;

30 y en donde R₁₄''' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sin sustituir, alqueniilo C₂₋₆ sin sustituir, alquinilo C₂₋₆ sin sustituir y -Boc;

el siguiente compuesto se excluye:

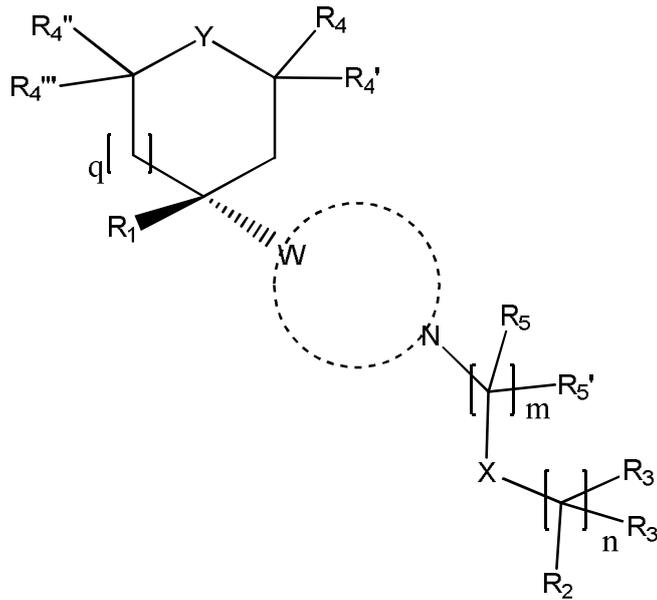


y el siguiente compuesto se excluye:



5

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I-a):

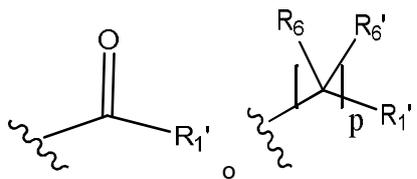


10

(I-a)

en donde

15 R_1 es



m es 1, 2 o 3;

20 n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

q es 0 o 1;

5 W es nitrógeno o carbono;

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

10 en donde R_x se selecciona de halógeno, $-OR_7$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

R_x' se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

15 R_7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

Y es $-S-$ o $-O-$;

20 $R_{1'}$ se selecciona de alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino 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 con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{11}S(O)_2NR_{11}R_{11''}$ y $C(CH_3)_2OR_{11}$;

30 adicionalmente, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en $R_{1'}$ si está sustituido, también puede sustituirse con



u = O;

35 en donde el alquilo, alqueno o alquino en $R_{1'}$, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{11}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-SR_{11}$, $-S(O)R_{11}$ y $-S(O)_2R_{11}$;

40 en donde R_{11} , $R_{11'}$ y $R_{11''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sin sustituir, alqueno C_{2-6} sin sustituir y alquino C_{2-6} sin sustituir;

y en donde $R_{11''}$ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sin sustituir, alqueno C_{2-6} sin sustituir, alquino C_{2-6} sin sustituir y $-Boc$;

45 R_2 se selecciona de alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino 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 con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, $-C(O)OR_{12}$, $-C(O)NR_{12}R_{12'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{12}S(O)_2NR_{12}R_{12''}$ y $-C(CH_3)_2OR_{12}$;

55 adicionalmente, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R_2 , si está sustituido, también puede sustituirse con



u = O;

60 en donde el alquilo, alqueno o alquino en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{12}$, 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 entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sin sustituir, alqueno C_{2-6} sin sustituir y alquinilo C_{2-6} sin sustituir;

5 y en donde $R_{12'''}$ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sin sustituir, alqueno C_{2-6} sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sin sustituir y -Boc;

R_3 y $R_{3'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

10 R_4 y $R_{4'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido,

15 alternativamente, R_4 y $R_{4'}$ pueden formar, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

$R_{4''}$ y $R_{4'''}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido,

20 alternativamente, $R_{4''}$ y $R_{4'''}$ pueden formar, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

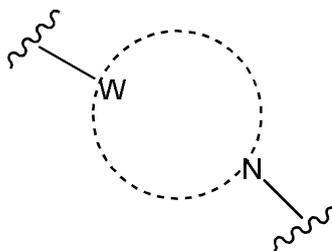
R_5 y $R_{5'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido, $-CHOR_8$ y $-C(O)OR_8$;

25 en donde R_8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

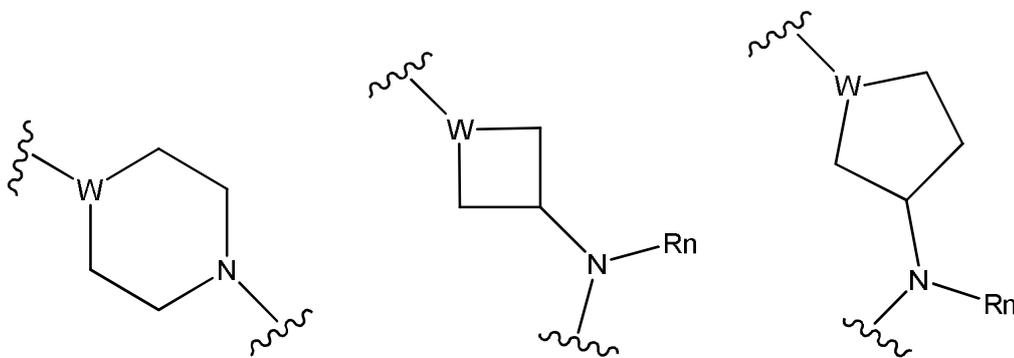
30 R_6 y $R_{6'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

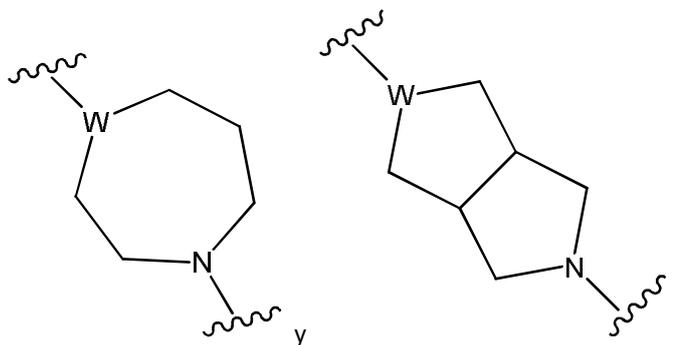
en donde R_9 y $R_{9'}$ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido y alquinilo C_{2-6} sustituido o no sustituido;

35 y en donde



se selecciona de





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

5 el alquilo, alquenilo o alquinilo, distintos de los definidos en R_1' o R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{13}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-SR_{13}$, $-S(O)R_{13}$, y $-S(O)_2R_{13}$;

10 en donde R_{13} , y R_{13}' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sin sustituir y alquinilo C_{2-6} sin sustituir;

15 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo distintos de los definidos en R_1' o R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NR_{14}R_{14}'$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{14}S(O)_2NR_{14}'R_{14}''$ y $C(CH_3)_2OR_{14}'$;

adicionalmente, en donde cicloalquilo o heterociclilo no aromático, distintos de los definidos en R_1' o R_2 , si está sustituido, también puede sustituirse con

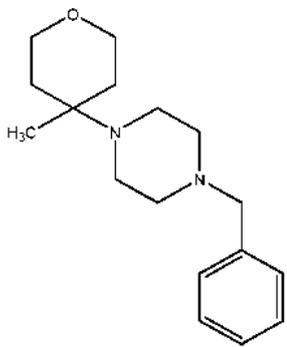


20 $u = O$;

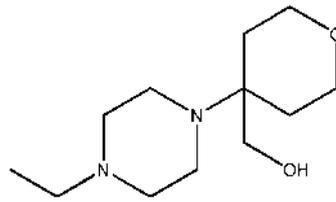
25 en donde R_{14} , R_{14}' y R_{14}'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sin sustituir, arilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir y heterociclilo sin sustituir;

30 y en donde R_{14}''' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sin sustituir, alquenilo C_{2-6} sin sustituir, alquinilo C_{2-6} sin sustituir y $-Boc$;

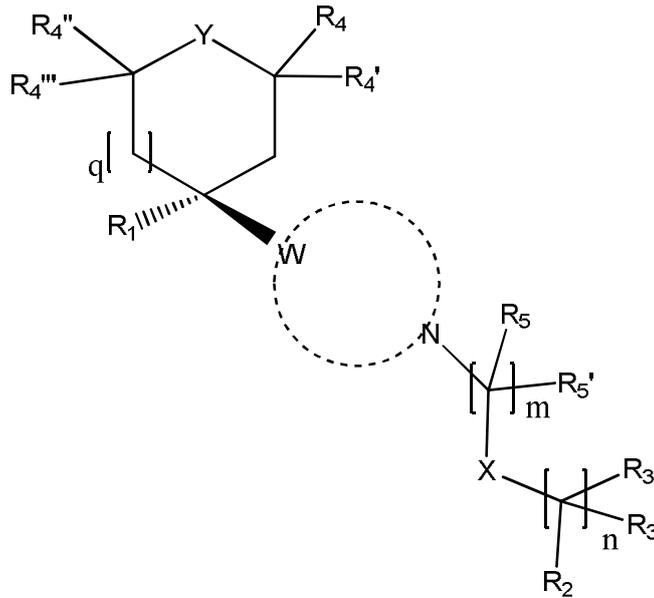
el siguiente compuesto se excluye:



35 y el siguiente compuesto se excluye:



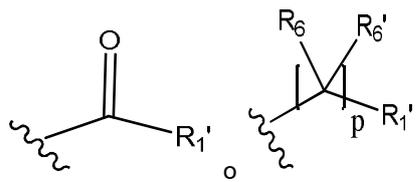
En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I-b):



(I-b)

en donde

R₁ es



m es 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

q es 0 o 1;

W es nitrógeno o carbono;

X es un enlace, -C(R_xR_{x'})-, C=O o -O-;

en donde R_x se selecciona de halógeno, -OR₇, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

R_{x'} se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

R₇ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido,

y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

Y es -S- o -O-;

5 R_1 se selecciona de alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, alquino 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_1 si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{11}S(O)_2NR_{11'}R_{11''}$ y $C(CH_3)_2OR_{11}$;

15 adicionalmente, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R_1 , si está sustituido, también puede sustituirse con



20 $u = O$;

en donde el alquilo, alqueno o alquino en R_1 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{11}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxi, $-SR_{11}$, $-S(O)R_{11}$ y $-S(O)_2R_{11}$;

25 en donde R_{11} , $R_{11'}$ y $R_{11''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sin sustituir, alqueno C_{2-6} sin sustituir y alquino C_{2-6} sin sustituir;

y en donde $R_{11''}$ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sin sustituir, alqueno C_{2-6} sin sustituir, alquino C_{2-6} sin sustituir y -Boc;

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

35 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, $-C(O)OR_{12}$, $-C(O)NR_{12}R_{12'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{12}S(O)_2NR_{12'}R_{12''}$ y $-C(CH_3)_2OR_{12}$;

40 adicionalmente, cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R_2 , si está sustituido, también puede sustituirse con



45 $u = O$;

en donde el alquilo, alqueno o alquino en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{12}$, 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 entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sin sustituir, alqueno C_{2-6} sin sustituir y alquino C_{2-6} sin sustituir;

y en donde $R_{12''}$ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sin sustituir, alqueno C_{2-6} sin sustituir, alquino C_{2-6} sin sustituir y -Boc;

55 R_3 y R_3' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido;

R_4 y R_4' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-6} sustituido o no sustituido, y alquino C_{2-6} sustituido o no sustituido,

60 alternativamente, R_4 y R_4' pueden formar, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

R₄^{''} y R₄^{'''} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido,

5 alternativamente, R₄^{''} y R₄^{'''}, pueden formar, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

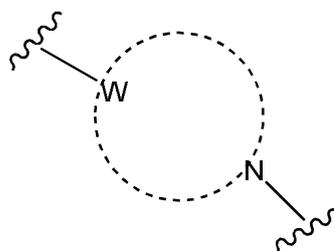
R₅ y R₅['] se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido, -CHOR₈ y -C(O)OR₈;

10 en donde R₈ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

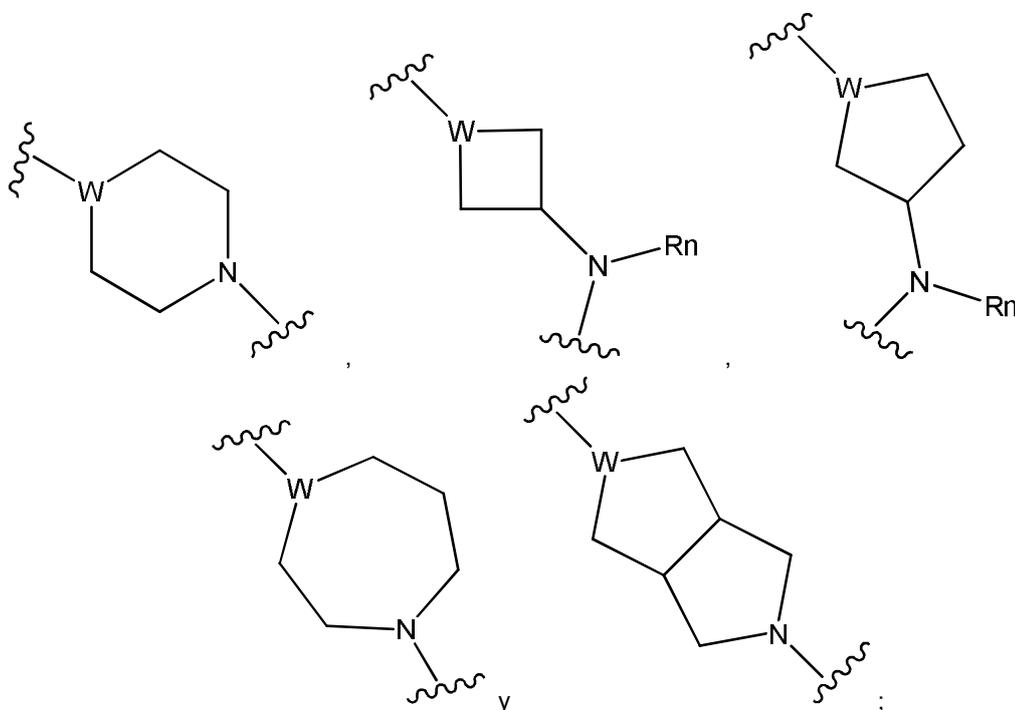
R₆ y R₆['] se seleccionan independientemente de hidrógeno, -OR₉, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

15 en donde R₉ y R₉['] se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₆ sustituido o no sustituido, y alquino C₂₋₆ sustituido o no sustituido;

20 y en donde



se selecciona de



25

en donde R_n se selecciona de alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido;

30 el alquilo, alqueno o alquino, distintos de los definidos en R₁['] o R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OR₁₃, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxi, -SR₁₃, -S(O)R₁₃, y -S(O)₂R₁₃;

en donde R_{13} , y $R_{13'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sin sustituir, alqueno C_{2-6} sin sustituir, y alquino C_{2-6} sin sustituir;

5 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo distintos de los definidos en R_1 o R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NR_{14}R_{14'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{14}S(O)_2NR_{14'}R_{14''}$ y $C(CH_3)_2OR_{14}$;

10 adicionalmente, en donde cicloalquilo o heterociclilo no aromático, distintos de los definidos en R_1 o R_2 , si está sustituido, también puede sustituirse con

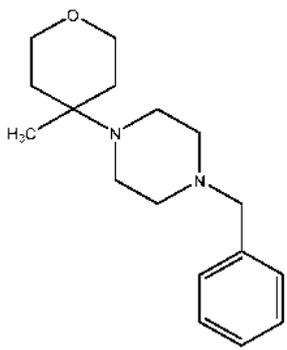


15 u =O;

en donde R_{14} , $R_{14'}$, y $R_{14''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sin sustituir, alqueno C_{2-6} sin sustituir, alquino C_{2-6} sin sustituir, arilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir y heterociclilo sin sustituir;

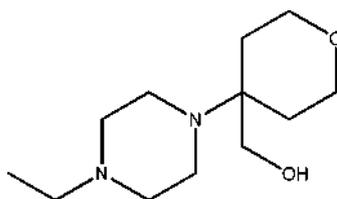
20 y en donde $R_{14'''}$ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} sin sustituir, alqueno C_{2-6} sin sustituir, alquino C_{2-6} sin sustituir y -Boc;

el siguiente compuesto se excluye:



25

y el siguiente compuesto se excluye:



30

Estos compuestos anteriores según 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

35

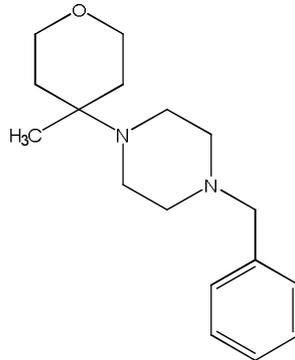
En otra realización, estos compuestos según la invención se encuentran opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereoisómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una sal correspondiente del mismo.

40

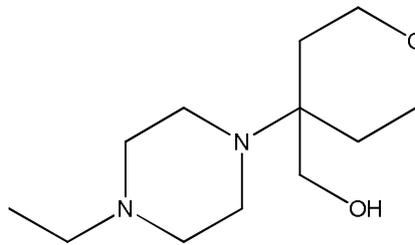
En una realización adicional, se aplica la siguiente condición:
 R_1 no es $-CH_2NH_2$.

45 En una realización adicional, se aplica la siguiente condición:
 R_1 no es $-CN$.

Como se indica anteriormente, se excluye el siguiente compuesto, que se describe en el documento W02006/100009:



5 Como se indica anteriormente, el siguiente compuesto, que está registrado en STN® con el número de registro 2023591-77-5, también está excluido:

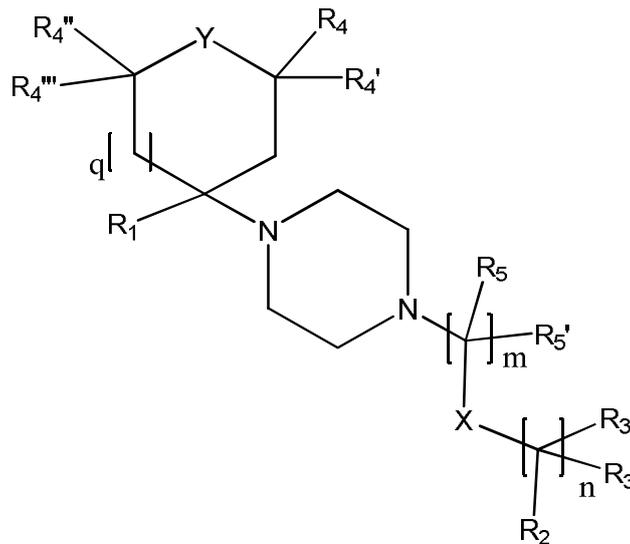


10 En una realización adicional, W es N o CH.

En una realización adicional, W es N.

15 En una realización adicional, W es CH.

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



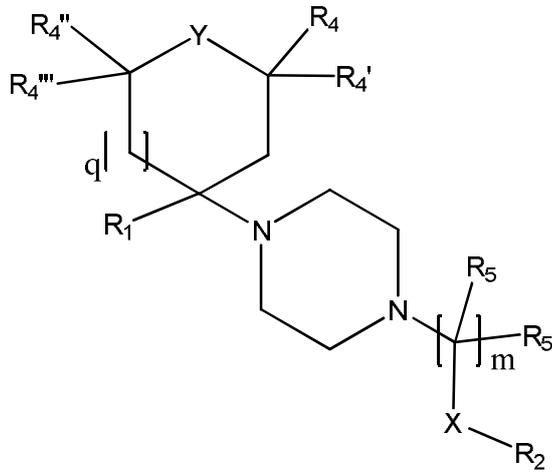
20

(I')

25 en donde, R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R_{4''}, R_{4'''}, R₅, R_{5'}, X, Y, m, n y q son tal como se definen en la descripción.

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

general (I²)



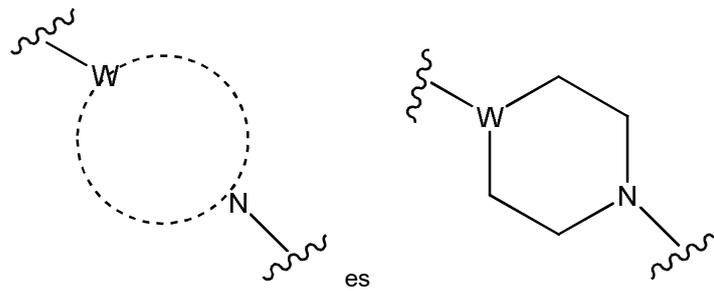
5

(I²)

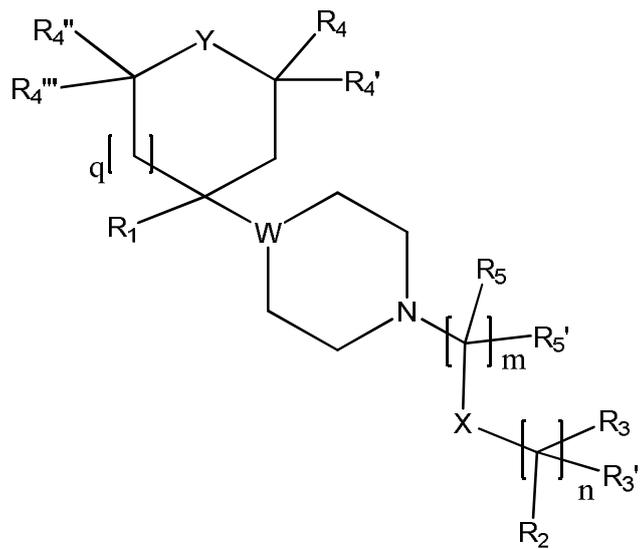
en donde R₁, R₂, R₄, R₄', R₄'', R₄'', R₅, R₅', X, Y, m, n y q son tal como se definen en la descripción.

En una realización adicional, para compuestos de fórmula general (I) descritos anteriormente en los que

10



los compuestos son por tanto compuestos de fórmula general (I³)

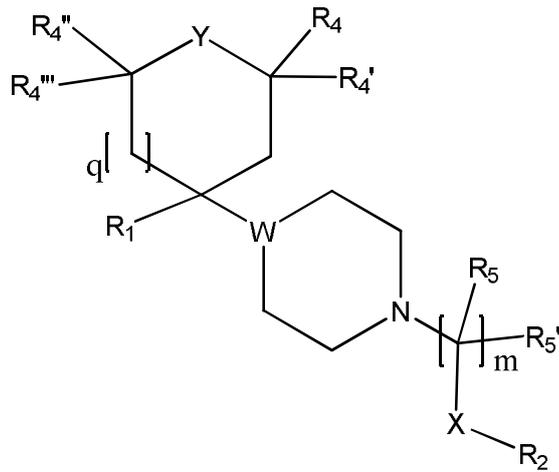


15

(I³)

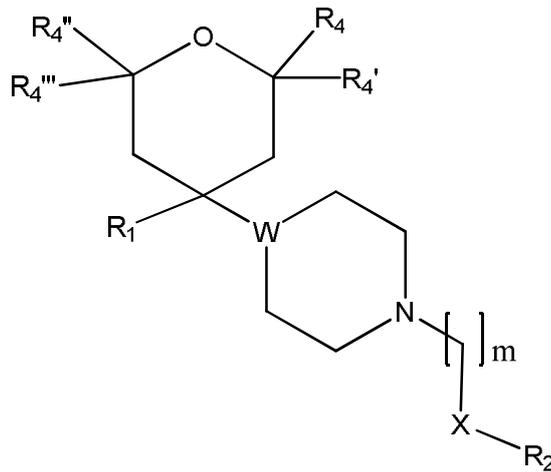
en donde R₁, R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₄'', R₄'', R₅, R₅', X, Y, W, m, n y q son tal como se definen en la descripción; preferentemente, los compuestos de fórmula general (I³) son compuestos de fórmula general (I⁴)

20



(I⁴)

5 en donde R₁, R₂, R₄, R₄', R₄'', R₄'', R₅, R₅', X, Y, W, m y q son tal como se definen en la descripción. preferentemente, los compuestos de fórmula general (I⁴) son compuestos de fórmula general (I^{4b})



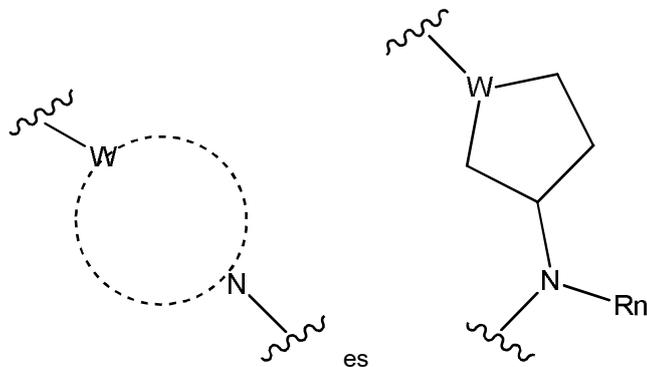
(I^{4b})

10

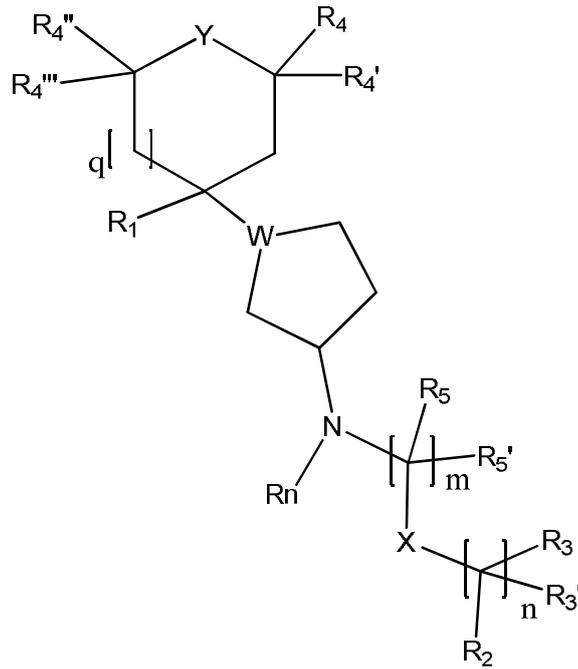
en donde R₁, R₂, R₄, R₄', R₄'', R₄'', X, W y m son tal como se definen en la descripción.

15

En una realización adicional, para compuestos de fórmula general (I) descritos anteriormente en los que

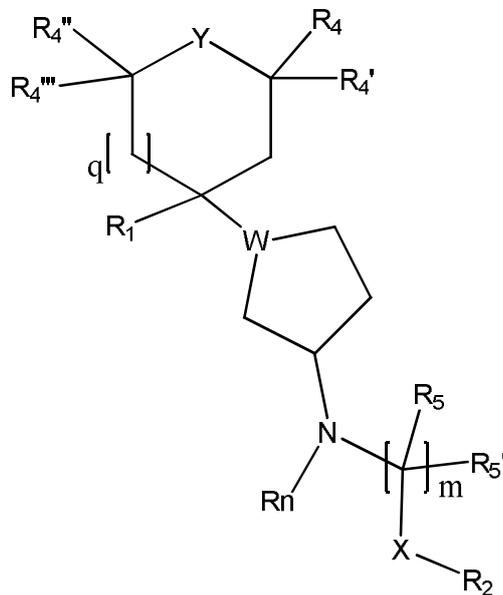


los compuestos son por tanto compuestos de fórmula general (I⁵)



(I⁵).

5 en donde R₁, R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₄'', R₄''', R₅, R₅', R_n, X, Y, W, m, n y q son tal como se definen en la descripción; preferentemente, los compuestos de fórmula general (I⁵) son compuestos de fórmula general (I⁶)



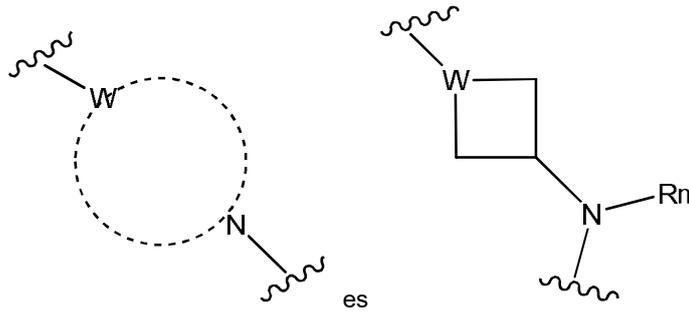
(I⁶)

10

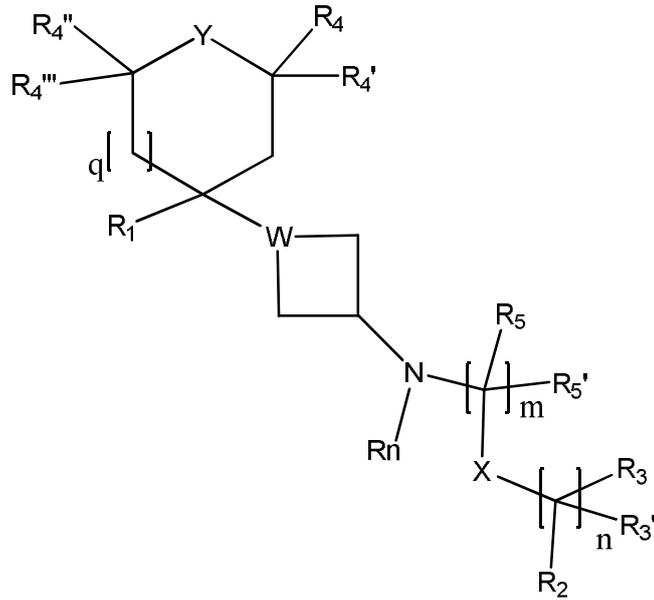
en donde R₁, R₂, R₄, R₄', R₄'', R₄''', R₅, R₅', X, Y, W, m y q son tal como se definen en la descripción;

En una realización adicional, para compuestos de fórmula general (I) descritos anteriormente en los que

15



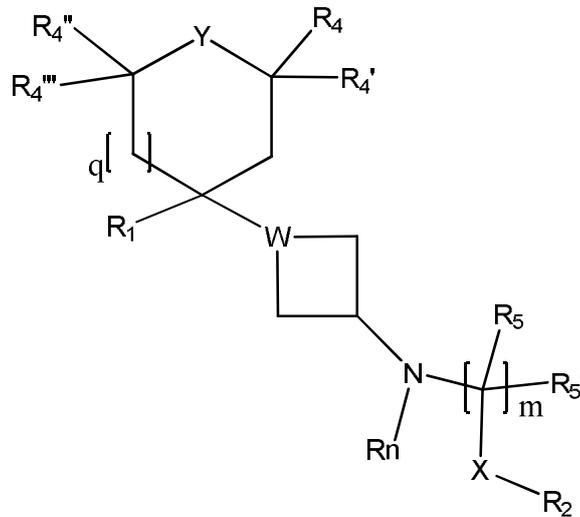
los compuestos son por tanto compuestos de fórmula general (I⁷)



5

(I⁷)

10 en donde R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R_{4''}, R_{4'''}, R₅, R_{5'}, R_n, X, Y, W, m, n y q son tal como se definen en la descripción, preferentemente, los compuestos de fórmula general (I⁷) son compuestos de fórmula general (I⁸)

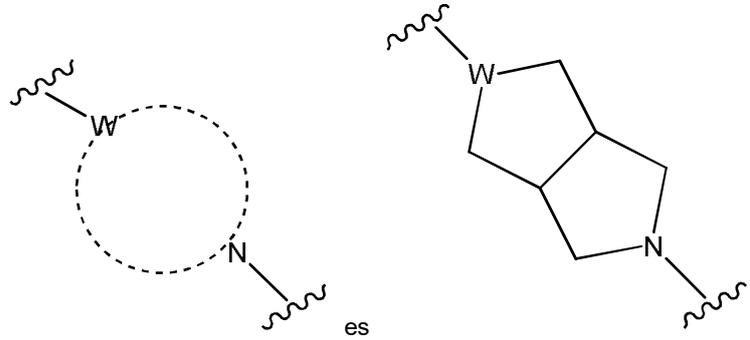


(I⁸)

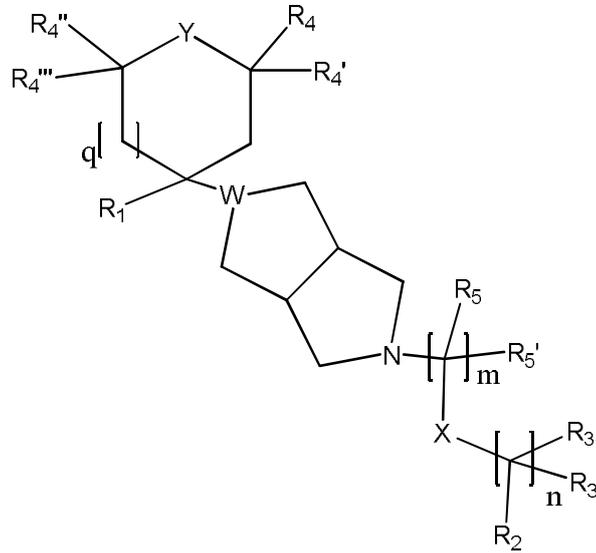
15

en donde R₁, R₂, R₄, R_{4'}, R_{4''}, R_{4'''}, R₅, R_{5'}, R_n, X, Y, W, m y q son tal como se definen en la descripción.

En una realización adicional, para compuestos de fórmula general (I) descritos anteriormente en los que

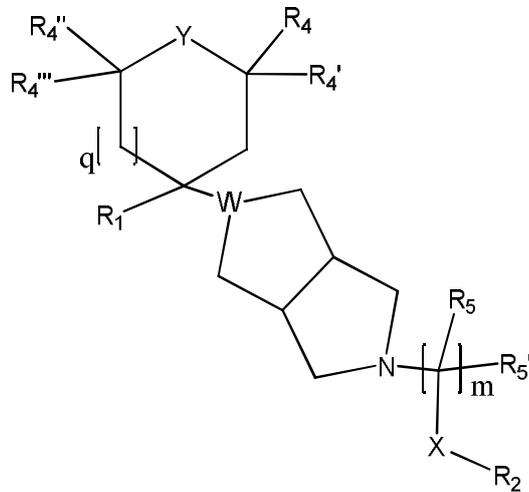


5 los compuestos son por tanto compuestos de fórmula general (I⁹)



10 (I⁹);

en donde R₁, R₂, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R_{4''}, R_{4'''}, R₅, R_{5'}, X, Y, W, m, n y q son tal como se definen en la descripción; preferentemente, los compuestos de fórmula general (I⁹) son compuestos de fórmula general (I¹⁰)

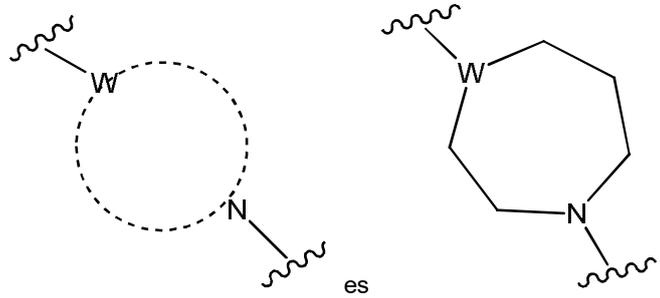


(I¹⁰)

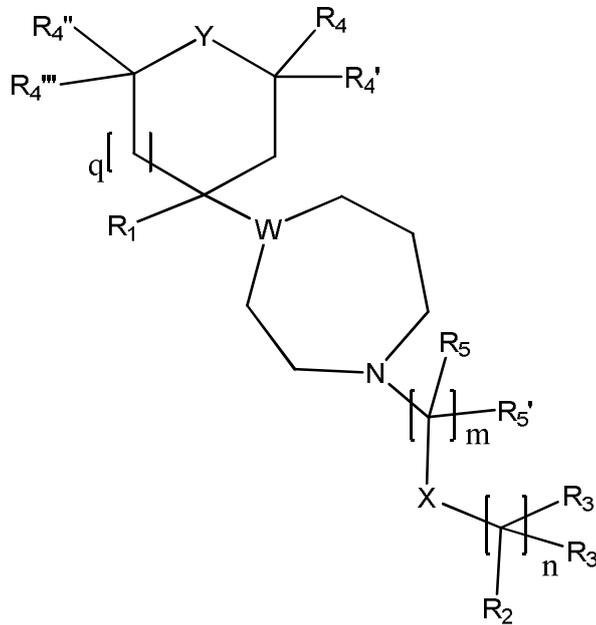
en donde $R_1, R_2, R_4, R_4', R_4'', R_4''', R_5, R_5', X, Y, W, m$ y q son tal como se definen en la descripción.

En una realización adicional, para compuestos de fórmula general (I) descritos anteriormente en los que

5



los compuestos son por tanto compuestos de fórmula general (I¹¹)

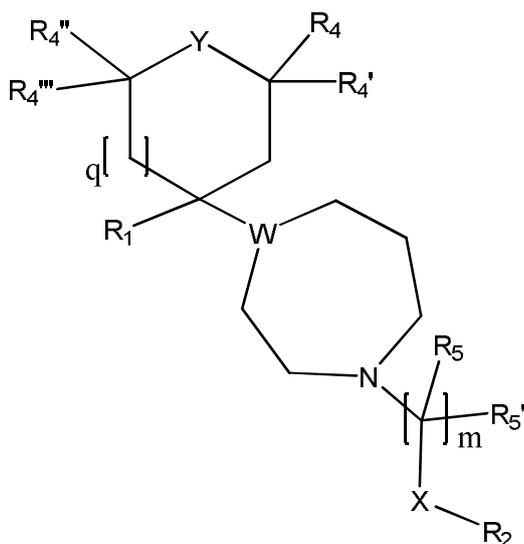


10

(I¹¹);

en donde $R_1, R_2, R_3, R_3', R_4, R_4', R_4'', R_4''', R_5, R_5', X, Y, W, m, n$ y q son tal como se definen en la descripción; preferentemente, los compuestos de fórmula general (I¹¹) son compuestos de fórmula general (I¹²)

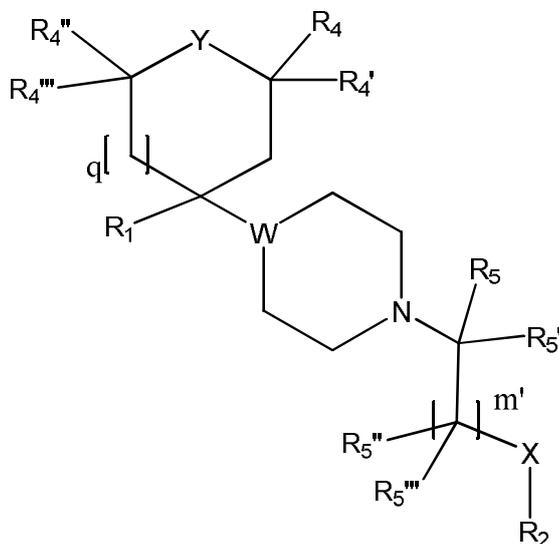
15



(I¹²)

5 en donde R₁, R₂, R₄, R_{4'}, R_{4''}, R_{4'''}, R₅, R_{5'}, X, Y, W, m y q son tal como se definen en la descripción.

A efectos de claridad, también se hace referencia a los siguientes enunciados que aparecen más adelante en las definiciones de las sustituciones en alquilo, etc. o arilo etc. en los que se afirma: "en donde, cuando están presentes simultáneamente diferentes radicales R₁ a R_{14'''} y R_x, R_{x'} y R_n en la fórmula I, pueden ser idénticos o diferentes". Este enunciado se refleja en la siguiente fórmula general (I^{4a}) que se deriva y se encuentra dentro de la fórmula general (I⁴), así como de la fórmula (I).



(I^{4a})

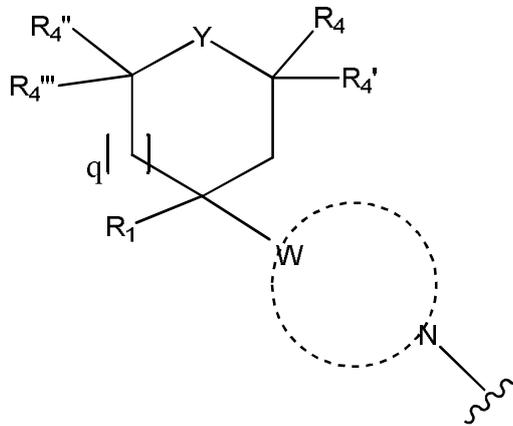
15 en donde R₁, R₂, R₄, R_{4'}, R_{4''}, R_{4'''}, R₅, R_{5'}, X, Y, W y q son tal como se definen en la descripción. Además, se añaden m' (que es 0 o 1), R_{5''} y R_{5'''}. Tal como se expuso anteriormente, este enunciado se refleja, por tanto, en que R_{5''} y R_{5'''} son o podrían ser diferentes de R₅ y R_{5'} o no y, por consiguiente, que m' sea 0 o 1 es el resultado natural de m (que es 1 o 2 en las fórmulas generales (I) o (I⁴)).

Lo mismo sería aplicable, cambiando lo que se deba cambiar, para las fórmulas generales como la fórmula general (I) así como las otras fórmulas generales (I) a (I¹²) anteriores.

25 A efectos de claridad, todos los grupos y las definiciones descritos en la descripción y que hacen referencia a compuestos de fórmula general (I), también se aplican a compuestos de fórmula general (I-a), (I-b), (I'), (I²), (I³), (I⁴), (I⁵), (I⁶), (I⁷), (I⁸), (I⁹), (I¹⁰), (I¹¹) o (I¹²), (I^{4a}) e (I^{4b}) y a todos los intermediarios de síntesis cuando esos grupos están presentes en las fórmulas de Markush generales mencionadas, puesto que los compuestos de fórmula general

(I-a), (I-b), (I'), (I²), (I³), (I⁴), (I⁵), (I⁶), (I⁷), (I⁸), (I⁹), (I¹⁰), (I¹¹), (I¹²), (I^{4a}) o (I^{4b}) están incluidos en la fórmula general (I).

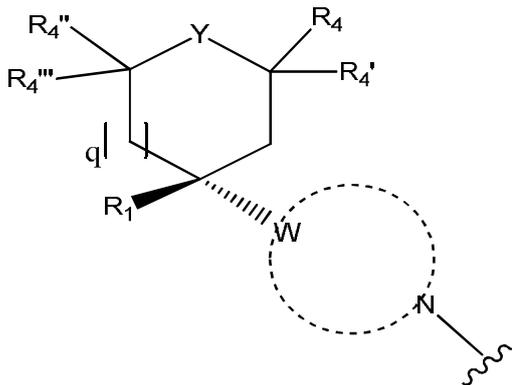
5 A efectos de claridad, todos compuestos descritos en la descripción y que hacen referencia a compuestos de fórmula general (I), (I'), (I²), (I³), (I⁴), (I⁵), (I⁶), (I⁷), (I⁸), (I⁹), (I¹⁰), (I¹¹) o (I¹²), y a todos los intermediarios de síntesis que tienen el resto (Q)



10

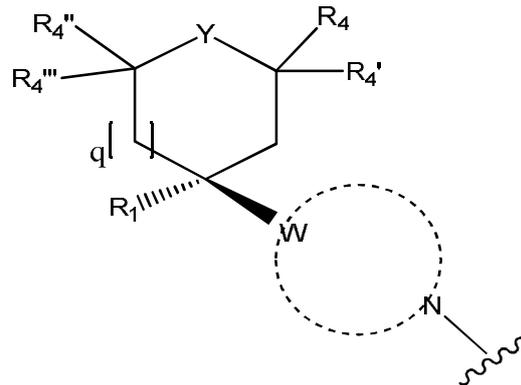
(Q)

también pueden hacer referencia a compuestos que exhiben estereoquímica tal como (Q1) o (Q2)



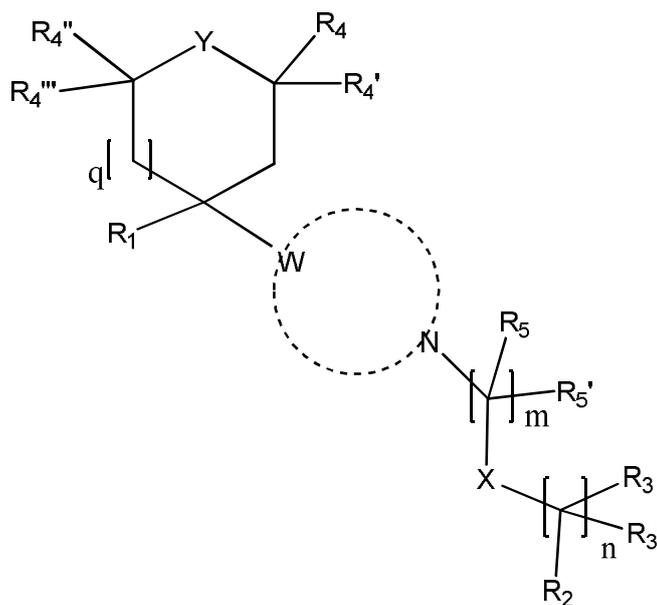
15

(Q1)



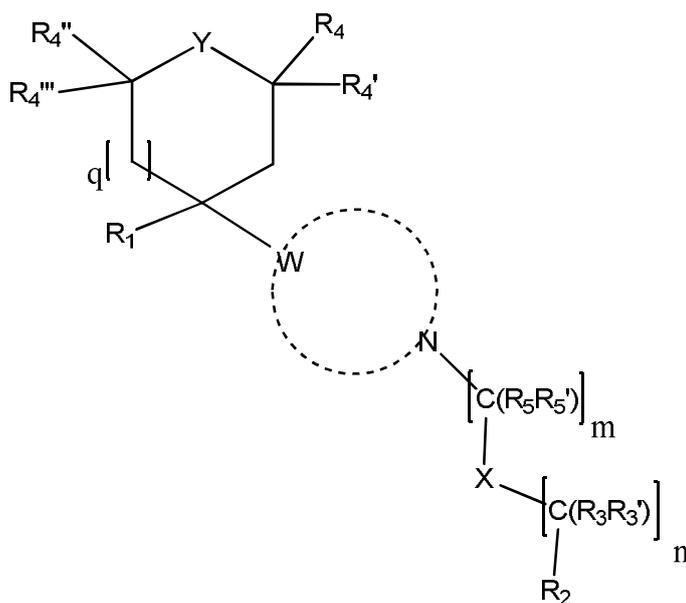
(Q2)

A efectos de claridad, la fórmula de Markush general (I)



(I)

5 es equivalente a

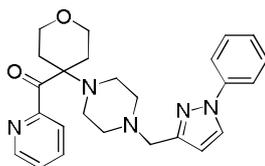


(IZ)

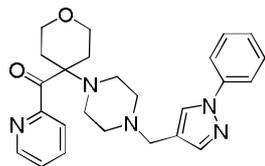
10 en donde sólo $-C(R_5R_5)-$ y $-C(R_3R_3)-$ están incluidos entre corchetes y m o n significan el número de veces que se repite $-C(R_5R_5)-$ o $-C(R_3R_3)-$, respectivamente. Lo mismo se aplicaría a las fórmulas de Markush generales (I'), (I-a), (I-b), (I^{2'}), (I^{3'}), (I^{4'}), (I^{4a'}), (I^{4b'}), (I^{5'}), (I^{6'}), (I^{7'}), (I^{8'}), (I^{9'}), (I^{10'}), (I^{11'}) o (I^{12'}) y a todos los intermediarios de síntesis, cuanto corresponda. Así, en general (cuando corresponda), m y n significan en todas las fórmulas Markush
 15 generales (I), (I'), (I-a), (I-b), (I^{2'}), (I^{3'}), (I^{4'}), (I^{4a'}), (I^{4b'}), (I^{5'}), (I^{6'}), (I^{7'}), (I^{8'}), (I^{9'}), (I^{10'}), (I^{11'}) o (I^{12'}) y todos los intermediarios de síntesis, cuando corresponda, el número de veces que se repite $-C(R_5R_5)-$ o $-C(R_3R_3)-$, respectivamente.

Adicionalmente y a efectos de claridad, debe entenderse además que naturalmente si n es 0, R_2 está todavía
 20 presente en las fórmulas de Markush generales (I'), (I^{2'}), (I^{3'}), (I^{4'}), (I^{4a'}), (I^{4b'}), (I^{5'}), (I^{6'}), (I^{7'}), (I^{8'}), (I^{9'}), (I^{10'}), (I^{11'}) o (I^{12'}).

Otra realización adicional de la invención se refiere a los compuestos



(4-(4-((1-phenil-1H-pirazol-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona; Compuesto 206) y



5

(4-(4-((1-phenil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona; Compuesto 207).

Estos Compuestos 206 y 207, de acuerdo con la invención, están opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, de preferencia enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, de preferencia enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción de mezcla, o una correspondiente sal de dichos compuestos.

En el contexto de esta invención, se entiende que alquilo significa hidrocarburos saturados, lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Este término abarca, por ejemplo, $-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$. En estos radicales, alquilo C_{1-2} representa alquilo C1 o C2, alquilo C_{1-3} representa alquilo C1, C2 o C3, alquilo C_{1-4} representa alquilo C1, C2, C3 o C4, alquilo C_{1-5} representa alquilo C1, C2, C3, C4 o C5, alquilo C_{1-6} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5 o C6, alquilo C_{1-7} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6 o C7, alquilo C_{1-8} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8, alquilo C_{1-10} representa alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 o C10, y alquilo C_{1-18} representa alquilo 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-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, si está sustituido también CHF_2 , CF_3 o CH_2OH , etc. Preferentemente, en el contexto de esta invención se entiende alquilo como alquilo C_{1-8} como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo; preferentemente es alquilo C_{1-6} como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo; más preferentemente es alquilo C_{1-4} como metilo, etilo, propilo o butilo.

Se entiende que alqueno significa hidrocarburos insaturados, lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces.

Este término abarca grupos como, por ejemplo, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$. Los radicales alqueno son preferentemente vinilo (etenilo), alilo (2-propenilo). Preferentemente en el contexto de esta invención alqueno es alqueno C_{2-10} o alqueno C_{2-8} como etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno u octileno; o es alqueno C_{2-6} como etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno; o es alqueno C_{2-4} , como etileno, propileno o butileno.

Se entiende que alquino significa hidrocarburos insaturados, lineales o ramificados, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Abarca grupos tales como, por ejemplo, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ (1-propinilo). Preferentemente, en el contexto de esta invención alquino es alquino C_{2-10} o alquino C_{2-8} como etino, propino, butino, pentino, hexino, heptino u octino; o es alquino C_{2-6} como etino, propino, butino, pentino o hexino; o es alquino C_{2-4} como etino, propino, butino, pentino o hexino.

En relación con alquilo (también en alquilarilo, alquilheterociclilo o alquilocicloalquilo), alqueno, alquino y O-alquilo, a menos que se defina de otro modo, en el contexto de esta invención se entiende que el término sustituido significa el reemplazo de al menos un radical hidrógeno en un átomo de carbono por halógeno (F, Cl, Br, I), $-\text{NR}_c\text{R}_c''$, $-\text{SR}_c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$, $-\text{OR}_c$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_c\text{R}_c'$, haloalquilo, haloalcoxilo u $-\text{O}$ -(alquilo C_{1-6}), estando R_c representado por R_{11} , R_{12} , R_{13} , (estando R_c' representado por $\text{R}_{11'}$, $\text{R}_{12'}$, $\text{R}_{13'}$; estando R_c'' representado por $\text{R}_{11''}$, $\text{R}_{12''}$, $\text{R}_{13''}$; estando R_c''' representado por $\text{R}_{11'''}$, $\text{R}_{12'''}$, $\text{R}_{13'''}$) en donde R_1 a $\text{R}_{14''''}$ y R_x , R_x' y R_n son tal como se definen en la descripción y en donde, cuando están presentes simultáneamente diferentes radicales R_1 a $\text{R}_{14''''}$ y R_x , R_x' y R_n en la fórmula I, pueden ser idénticos o diferentes.

Lo más preferentemente en relación con alquilo (también en alquilarilo, alquilheterociclilo o alquilocicloalquilo), alqueno, alquino u O-alquilo, en el contexto de esta invención se entiende sustituido como cualquier alquilo (también en alquilarilo, alquilheterociclilo o alquilocicloalquilo), alqueno, alquino u O-alquilo que, si está sustituido, está sustituido con uno o más de halógeno (F, Cl, Br, I), $-\text{OR}_c$, $-\text{CN}$, $-\text{SR}_c$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$, haloalquilo, haloalcoxilo u $-\text{O}$ -(alquilo C_{1-6}), estando R_c representado por R_{11} , R_{12} , R_{13} , (estando R_c' representado por $\text{R}_{11'}$, $\text{R}_{12'}$, $\text{R}_{13'}$; estando

R_c representado por $R_{11''}$, $R_{12''}$, $R_{13''}$; estando R_c representado por $R_{11'''}$, $R_{12'''}$, $R_{13'''}$, estando R_c representado por $R_{11''''}$, $R_{12''''}$, $R_{13''''}$, en donde R_1 a $R_{14''''}$ y R_x , R_x' y R_n son tal como se definen en la descripción y en donde, cuando están presentes simultáneamente diferentes radicales R_1 a $R_{14''''}$ y R_x , R_x' y R_n en la fórmula I, pueden ser idénticos o diferentes.

5 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 carbono, como en el caso de CF_3 , o en posiciones diferentes de la misma molécula, como en el caso de, por ejemplo, $-CH(OH)-CH=CH-CHCl_2$.

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

15 En el contexto de esta invención, se entiende que haloalcoxilo significa un O-alquilo que está sustituido una o varias veces con un halógeno (seleccionado entre F, Cl, Br, I). Este término abarca, por ejemplo, $-OCH_2Cl$, $-OCH_2F$, $-OCHCl_2$, $-OCHF_2$, $-OCCl_3$, $-OCF_3$ y $-OCH_2-CHCl_2$. En el contexto de esta invención, se entiende preferentemente haloalquilo como $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$ sustituido con halógeno que representa alcoxilo C1, C2, C3 o C4 sustituido con halógeno. Los radicales alquilo sustituidos con halógeno son, por lo tanto, preferentemente, O-metilo, O-etilo, O-propilo y O-butilo. Los ejemplos preferidos incluyen $-OCH_2Cl$, $-OCH_2F$, $-OCHCl_2$, $-OCHF_2$ y $-OCF_3$.

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

30 Se entiende que arilo significa sistemas de anillos mono o policíclicos de 5 a 18 miembros con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos ni siquiera en uno de los anillos. Algunos ejemplos son los radicales fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo, indanilo, 9H-fluorenilo o antraceniilo, que pueden no estar sustituidos o estar sustituidos una o varias veces. Más preferentemente, se entiende en el contexto de esta invención arilo como fenilo, naftilo o antraceniilo, preferentemente es fenilo.

35 Se entiende que un radical o grupo heterociclilo (también denominado heterociclilo en lo sucesivo en el presente documento) significa sistemas de anillos mono o poliheterocíclicos de 5 a 18 miembros con al menos un anillo saturado o insaturado que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Un grupo heterocíclico también puede estar sustituido una o varias veces.

40 Los ejemplos incluyen heterociclilos no aromáticos tales como tetrahidropirano, oxazepano, 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.

45 Los subgrupos dentro de los heterociclilos, tal como se entienden en el presente documento, incluyen heteroarilos y heterociclilos no aromáticos.

- 50
- 55
- el heteroarilo (que es equivalente a radicales heteroaromáticos o heterociclilos aromáticos) es un sistema de anillos heterocíclico mono- o poli-cíclico de 5 a 18 miembros aromático de uno o más anillos, de los cuales al menos un anillo de 5 a 8 miembros aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclico mono- o poli-cíclico de 5 a 18 miembros aromático de uno o dos anillos, de los cuales al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzotiazol, indol, benzotriazol, carbazol, quinazolina, tiazol, imidazol, pirazol, oxazol, tiofeno y bencimidazol;
 - 60
 - 65 - el heterociclilo no aromático es un sistema de anillos heterocíclico de 5 a 18 miembros de uno o más anillos, de

los cuales al menos un anillo, entonces sin que este o estos anillos sean aromáticos, contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclico mono- o poli-cíclico de 5 a 18 miembros de uno o dos anillos, de los cuales uno o ambos anillos, entonces sin que este anillo o estos dos anillos sean aromáticos,
 5 contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre oxazepam, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahidropirano, morfolina, indolina, oxopirrolidina, benzodioxano, oxetano, especialmente es benzodioxano, morfolina, tetrahidropirano, piperidina, oxopirrolidina, oxetano y pirrolidina.

10 Preferentemente, en el contexto de esta invención heterociclilo se define como un sistema de anillos heterocíclico mono- o poli-cíclico de 5 a 18 miembros de uno o más anillos saturados o insaturados de entre los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo. Preferentemente, se trata de un sistema de anillos heterocíclico mono- o poli-cíclico de 5 a 18 miembros
 15 de uno o dos anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo.

Los ejemplos preferidos de heterociclilos incluyen oxetano, oxazepano, 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[2,3-*b*]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[2,3-*b*]piridina, benzoxazol, oxopirrolidina, pirimidina, oxazepano, oxetano y pirrolidina.

25 En el contexto de esta invención, se entiende que oxopirrolidina significa pirrolidin-2-ona.

En relación con heterociclilos aromáticos (heteroarilos), heterociclilos no aromáticos, arilos y cicloalquilos, cuando un sistema de anillos se encuentra simultáneamente dentro de dos o más de las definiciones de ciclos anteriores, entonces el sistema de anillos 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 de anillos 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 de anillos se define como un arilo si contiene al menos un arilo cíclico. Si ningún arilo está presente, entonces el sistema de anillos se define como un cicloalquilo si está presente al menos un hidrocarburo cíclico no aromático.

35 En el contexto de esta invención, se entiende que alquilarilo significa un grupo arilo (véase anteriormente) que está conectado con otro átomo a través de un alquilo C₁₋₆ (véase anteriormente) que puede ser lineal o ramificado y que puede no estar sustituido o estar sustituido una o varias veces. Preferentemente, se entiende que alquilarilo significa un grupo arilo (véase anteriormente) que está conectado con otro átomo a través de entre 1 y 4 grupos (-CH₂-). Lo más preferentemente, alquilarilo se refiere a bencilo (es decir, -CH₂-fenilo).

45 En el contexto de esta invención se entiende que alquilheterociclilo significa un grupo heterociclilo (véase anteriormente) que está conectado con otro átomo a través de un alquilo C₁₋₆ (véase anteriormente) que puede ser lineal o ramificado y que no está sustituido o está sustituido una o varias veces. Preferentemente, se entiende que alquilheterociclilo significa un grupo heterociclilo (véase anteriormente) que está conectado con otro átomo a través de entre 1 y 4 grupos (-CH₂-). Lo más preferentemente, alquilheterociclilo es -CH₂-piridina.

50 En el contexto de esta invención, se entiende que alquilocicloalquilo significa un grupo cicloalquilo (véase anteriormente) que está conectado con otro átomo a través de un alquilo C₁₋₆ (véase anteriormente) que puede ser lineal o ramificado y que no está sustituido o está sustituido una o varias veces. Preferentemente, se entiende que alquilocicloalquilo significa un grupo cicloalquilo (véase anteriormente) que está conectado con otro átomo a través de entre 1 y 4 grupos (-CH₂-). Lo más preferentemente, alquilocicloalquilo se refiere a -CH₂-ciclopropilo.

55 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.

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

65 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.

5 En relación con arilo (incluyendo alquil-arilo), cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo) o heterociclilo (incluyendo alquil-heterociclilo), sustituido se entiende, a menos que se defina de otro modo, que significa sustitución del sistema de anillos del arilo o alquil-arilo, cicloalquilo o alquil-cicloalquilo; heterociclilo o alquil-heterociclilo con uno o más de halógeno (F, Cl, Br, I), $-R_c$, $-OR_c$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_cR_{c''}$, $-C(O)OR_c$, $NR_cC(O)R_{c'}$, $-C(O)NR_cR_{c'}$, $-NR_cS(O)_2R_{c'}$, $=O$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_cC(O)NR_cR_{c''}$, $-S(O)_2NR_cR_{c'}$, $-NR_cS(O)_2NR_cR_{c''}$, haloalquilo, haloalcoxilo, $-SR_c$, $-S(O)R_c$, $-S(O)_2R_c$ o $C(CH_3)OR_c$; $NR_cR_{c''}$, siendo R_c , $R_{c'}$, $R_{c''}$ y $R_{c''''}$ independientemente o bien H o bien un alquilo C_{1-6} saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido; un alquilo C_{1-6} saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido; un $-O$ -(alquilo C_{1-6}) (alcoxilo) saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido; un $-S$ -(alquilo C_{1-6}) saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido; un grupo $-C(O)$ -(alquilo C_{1-6}) saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido; un grupo $-C(O)-O$ -(alquilo C_{1-6}) saturado o insaturado, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido; un arilo o alquil-arilo no sustituido o sustituido; un cicloalquilo alquil-cicloalquilo no sustituido o sustituido; un heterociclilo o alquil-heterociclilo no sustituido o sustituido; siendo R_c uno de R_{11} , R_{12} o R_{14} , (siendo $R_{c'}$ uno de $R_{11'}$, $R_{12'}$ o $R_{14'}$; siendo $R_{c''}$ uno de $R_{11''}$, $R_{12''}$ o $R_{14''}$; siendo $R_{c''''}$ uno de $R_{11''''}$, $R_{12''''}$ o $R_{14''''}$), en donde R_1 a $R_{14''''}$ y R_x , R_x' y R_n son tal como se definen en la descripción y en donde, cuando están presentes simultáneamente diferentes radicales R_1 a $R_{14''''}$ y R_x , R_x' y R_n en la fórmula I, pueden ser idénticos o diferentes.

20 Lo más preferentemente 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 como cualquier arilo, cicloalquilo y heterociclilo que está sustituido (también en un alquilarilo, alquilocicloalquilo o alquilheterociclilo) con uno o más de halógeno (F, Cl, Br, I), $-R_c$, $-OR_c$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_cR_{c''}$, $NR_cC(O)R_{c'}$, $-NR_cS(O)_2R_{c'}$, $=O$, haloalquilo, haloalcoxilo o $C(CH_3)OR_c$; no estando $-O$ -(alquilo C_{1-4}) sustituido o estando sustituido con uno o más de OR_c o halógeno (F, Cl, I, Br), $-CN$, o no estando $-alquilo C_{1-4}$ sustituido o estando sustituido con uno o más de OR_c o halógeno (F, Cl, I, Br), siendo R_c uno de R_{11} , R_{12} o R_{14} , (siendo $R_{c'}$ uno de $R_{11'}$, $R_{12'}$ o $R_{14'}$; siendo $R_{c''}$ uno de $R_{11''}$, $R_{12''}$ o $R_{14''}$; siendo $R_{c''''}$ uno de $R_{11''''}$, $R_{12''''}$ o $R_{14''''}$), en donde R_1 a $R_{14''''}$ y R_x , R_x' y R_n son tal como se definen en la descripción y en donde, cuando están presentes diferentes radicales R_1 a $R_{14''''}$ y R_x , R_x' y R_n simultáneamente en la fórmula I, pueden ser idénticos o diferentes.

30 Además, en relación con cicloalquilo (incluyendo alquilocicloalquilo) o heterociclilo (incluyendo alquilheterociclilo), concretamente, heterociclilo no aromático (incluyendo alquilheterociclilo no aromático), también se entiende que sustituido, a menos que se defina de otro modo, significa la sustitución del sistema de anillos del cicloalquilo o alquilocicloalquilo, heterociclilo no aromático o alquilheterociclilo no aromático con



40 (dando lugar a una estructura espiro) o con $=O$.

45 Además, en relación con cicloalquilo (incluyendo alquil-cicloalquilo), o heterociclilo (incluyendo alquilheterociclilo) concretamente heterociclilo no aromático (incluyendo alquil-heterociclilo no aromático), también se entiende que sustituido, a menos que se defina de otro modo, significa sustitución del sistema de anillos del cicloalquilo o alquil-cicloalquilo; heterociclilo no aromático o alquil-heterociclilo no aromático es espirosustituido o sustituido con $=O$.

50 Además, en relación con cicloalquilo (incluyendo alquilocicloalquilo) o heterociclilo (incluyendo alquilheterociclilo), a saber, heterociclilo no aromático (incluyendo alquilheterociclilo no aromático), también se entiende que sustituido, a menos que se defina de otro modo, significa la sustitución del sistema de anillos del cicloalquilo o alquilocicloalquilo, heterociclilo no aromático o alquilheterociclilo no aromático con $=O$.

55 Un sistema de anillos 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, en donde "unidos" significa que los respectivos anillos comparten uno (como en una estructura espiro), dos o más átomos que son miembros de ambos anillos unidos.

60 La expresión "grupo saliente" se refiere a un fragmento molecular que mantiene 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^- , Br^- y I^- , y ésteres de tipo sulfonato, tales como tosilato (TsO^-) o mesilato.

Debe entenderse que el término "sal" se refiere a cualquier forma del compuesto activo usada según la invención en la que este adopta una forma iónica o está cargado y está acoplado con un contraión (un catión o anión) o está en disolución. Este término también incluye complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular

complejos a través de interacciones iónicas.

En el contexto de esta invención, la expresión "sal fisiológicamente aceptable" se refiere a cualquier sal que se tolera fisiológicamente (en la mayoría de los casos quiere decir que no es tóxica, especialmente que la toxicidad no está 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.

Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y, en el contexto de esta invención, se entiende que significan sales de al menos uno de los compuestos usados según la invención, normalmente un ácido (desprotonado), como anión con al menos un catión, preferentemente inorgánico, que se tolera 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_4 , pero en particular las sales de (mono)- o (di)sodio, (mono)- o (di)potasio, magnesio o calcio.

Las sales fisiológicamente aceptables también pueden formarse con aniones o ácidos y, en el contexto de esta invención, se entiende que significan sales de al menos uno de los compuestos usados según la invención como catión con al menos un anión que se tolera fisiológicamente, especialmente si se usa en seres humanos y/o mamíferos. Esta expresión también incluye 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 se toleren 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 metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

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

Se entiende que cualquier compuesto que sea un solvato de un compuesto según la invención, como un compuesto según la fórmula general I definida anteriormente, también queda cubierto por el alcance de la invención. Los métodos de solvatación por lo general se conocen en la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. Debe entenderse que el término "solvato" según esta invención se refiere a cualquier forma del compuesto activo según la invención en la que este compuesto esté unido mediante unión no covalente a otra molécula (muy probablemente un disolvente polar). Los ejemplos especialmente preferidos incluyen hidratos y alcoholatos, como metanolatos o etanolatos.

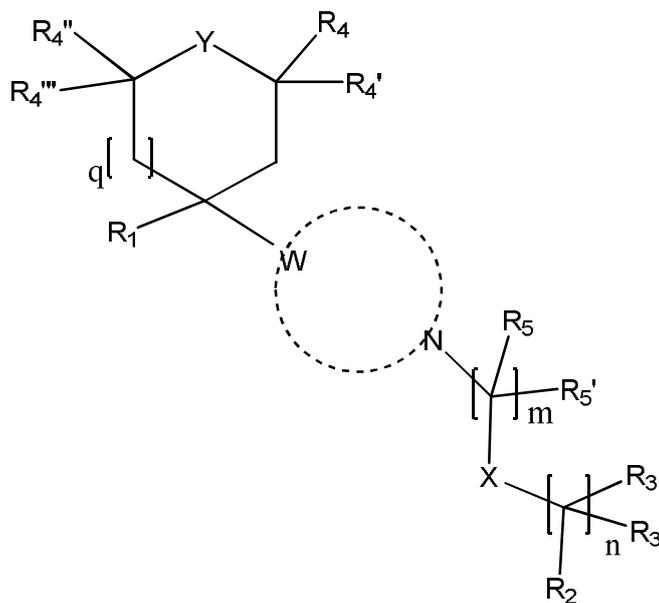
Se entiende que cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto según la invención, como un compuesto según la fórmula general I definida anteriormente, también está cubierto por el alcance de la invención. El término "profármaco" se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados 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 conocen ejemplos de métodos muy conocidos para producir un profármaco de un compuesto activo determinado y estos pueden consultarse, por ejemplo, en Krogsgaard-Larsen *et al.* "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor y Francis (abril de 2002).

Se entiende que cualquier compuesto que sea un *N*-óxido de un compuesto de acuerdo con la invención, tal como un compuesto de acuerdo con la fórmula general I definida anteriormente, también está cubierto por el alcance de la invención.

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, los 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 ^{13}C o ^{14}C o de un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en ^{15}N quedan contemplados por el alcance de esta invención.

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 quiere decirse que, entre otros, tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza con la exclusión de los aditivos farmacéuticos normales, tales como diluyentes y vehículos, y sin incluir ningún material que se considere tóxico en niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferentemente superiores a un 50 %, más preferentemente superiores a un 70 %, de la manera más preferida 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.

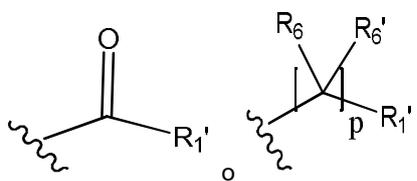
La presente invención proporciona un compuesto de fórmula general (I)



(I)

5 en donde

R₁ es



10

m es 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

15

p es 0, 1 o 2;

q es 0 o 1;

20

W es nitrógeno o carbono;

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

25

en donde R_x se selecciona entre halógeno, -OR₇, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

R_x' se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

30

R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

Y es -S- u -O-;

35

R₁' se selecciona entre alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido;

en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R₁' si está sustituido, está sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados entre 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, haloalcoxilo, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{11}S(O)_2NR_{11'}R_{11''}$ y $C(CH_3)_2OR_{11}$;

5 adicionalmente, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R_{11} , si está sustituido, también puede estar sustituido con



10 u = O;

en donde el alquilo, alqueno o alquino en R_{11} , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{11}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxilo, $-SR_{11}$, $-S(O)R_{11}$, y $-S(O)_2R_{11}$;

15 en donde R_{11} , $R_{11'}$ y $R_{11''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

y en donde $R_{11''}$ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y -Boc;

20 R_2 se selecciona entre alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido,

25 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, haloalcoxilo, $-C(O)OR_{12}$, $-C(O)NR_{12}R_{12'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{12}S(O)_2NR_{12'}R_{12''}$ y $-C(CH_3)_2OR_{12}$;

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



35 u = O;

en donde el alquilo, alqueno o alquino en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{12}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxilo, $-SR_{12}$, $-S(O)R_{12}$ y $-S(O)_2R_{12}$;

40 en donde R_{12} , $R_{12'}$ y $R_{12''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

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

45 R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido;

50 R_4 y R_4' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido,

alternativamente, R_4 y R_4' pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo no sustituido o sustituido;

55 R_4'' y R_4''' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido,

alternativamente, R_4'' y R_4''' pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo no sustituido o sustituido;

60 R_5 y R_5' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6}

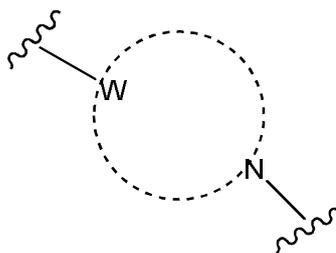
no sustituido o sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido, $-CHOR_8$ y $-C(O)OR_8$;

en donde R_8 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido;

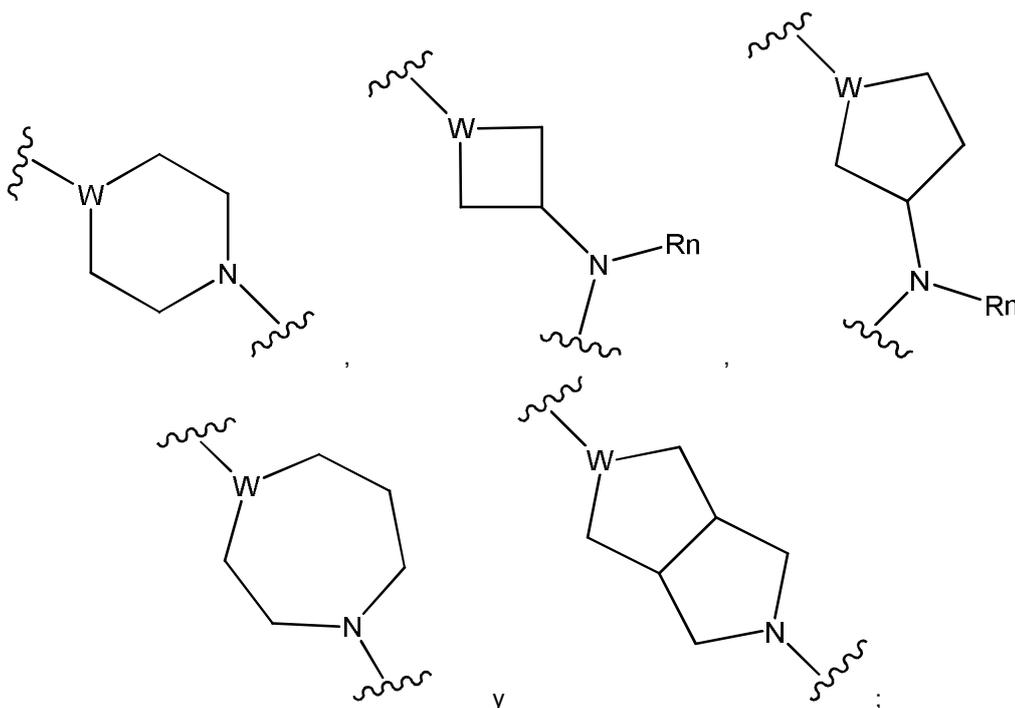
5 R_6 y R_6' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido;

10 en donde R_9 y R_9' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido;

y en donde



15 se selecciona entre



20 en donde R_n se selecciona entre alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

25 el alquilo, alqueno o alquino, distintos de los definidos en R_1 o R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{13}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxilo, $-SR_{13}$, $-S(O)R_{13}$ y $-S(O)_2R_{13}$;

en donde R_{13} y R_{13}' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

30 el arilo, heterociclilo o cicloalquilo distintos de los definidos en R_1 o R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, haloalcoxilo, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NR_{14}R_{14}'$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{14}S(O)_2NR_{14}'R_{14}''$ y $C(CH_3)_2OR_{14}$;

adicionalmente, en donde el cicloalquilo o heterociclilo no aromático, distintos de los definidos en R_{1'} o R₂, si está sustituido, también puede estar sustituido con

5



u =O;

10

en donde R₁₄, R_{14'} y R_{14''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;

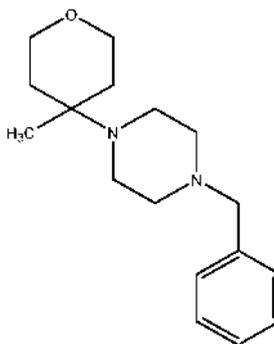
y en donde R_{14'''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes;

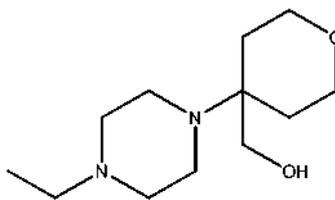
20

el siguiente compuesto se excluye:



25

y el siguiente compuesto se excluye:



En una realización adicional, W es N o CH.

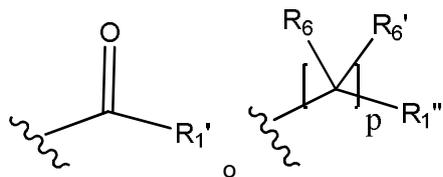
30

En una realización adicional, W es N.

En una realización adicional, W es CH.

35

En una realización adicional
R₁ es



y

R_{1''} se selecciona entre alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido;

40

5 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en $R_{1''}$ si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, haloalcoxilo, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{11}S(O)_2NR_{11}R_{11''}$ y $C(CH_3)_2OR_{11}$; adicionalmente, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en $R_{1'}$ si está sustituido, también puede estar sustituido con



10 $u = O$;
en donde R_{11} , $R_{11'}$ y $R_{11''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido y alquinilo C_{2-6} no sustituido;
15 y en donde $R_{11''}$ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

En una realización adicional, el compuesto según la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde m es 1, 2 o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización adicional, el compuesto según la invención de fórmula general (I) es un compuesto en 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización adicional, el compuesto según la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde p es 0, 1 o 2;
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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización adicional, el compuesto según la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde q 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización adicional, el compuesto según la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde W es nitrógeno o carbono;
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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización adicional, el compuesto según la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde W es -nitrógeno;
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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización adicional, el compuesto según la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde W es -carbono;
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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

correspondientes.

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

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

10 En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde X es un enlace;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde X es $-C(R_xR_x)-$;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde X es $C=O$;

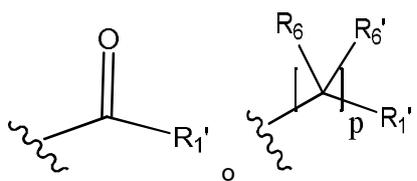
25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o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

En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde X es $-O-$;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R_1 es

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

45

En una realización adicional, el compuesto según la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde R_1' se selecciona entre alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido o sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

55

En una realización adicional, el compuesto según la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde R_1' se selecciona entre alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

5 En una realización adicional, el compuesto según la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde R_2 se selecciona entre alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido o sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

15 En una realización adicional, el compuesto según la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde R_2 se selecciona entre alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido o sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización adicional, el compuesto según la invención de fórmula general (I) es un compuesto en donde R_2 se selecciona entre alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

30 En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquinilo C_{2-6} no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

45 En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R_4 y R_4' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquinilo C_{2-6} no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R_4 y R_4' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} no sustituido o 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 sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.

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

R_4 y R_4' , pueden formar junto con el átomo de carbono al cual están unidos un cicloalquilo no sustituido o 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 sal correspondiente del mismo o un solvato

correspondiente del mismo.

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

- 5 R_{4^a} y R_{4^b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o 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 sal correspondiente del mismo o un solvato correspondiente del mismo.
- 10

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

- 15 R_{4^a} y R_{4^b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 20 En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R_{4^a} y R_{4^b} pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 25

En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R_5 y R_5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido, $-CHOR_8$ y $-C(O)OR_8$;

- 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 35 En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R_5 y R_5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido y alqueno C_{2-6} no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R_5 y R_5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 50 En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R_6 y R_6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, $-OR_9$, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R_6 y R_6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y $-OR_9$;

- 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 65 En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde

R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R₈ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R₉ y R₉' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

15 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

25 R₁₁, R₁₁' y R₁₁" se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido;

30 y en donde R₁₁" se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R₁₁, R₁₁' y R₁₁" se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquino C₂₋₆ 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R₁₁, R₁₁' y R₁₁" se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₆ no sustituido;

45 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R₁₁" se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

60 R₁₂, R₁₂' y R₁₂" se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido;

65 y en donde R₁₂" se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

10 En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R₁₂, R_{12'} y R_{12''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquino C₂₋₆ 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

20 En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R_{12'''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

30 En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R₁₃ y R_{13'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquino C₂₋₆ 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

35 R₁₄, R_{14'} y R_{14''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;

y en donde R_{14'''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

45 En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R₁₄, R_{14'} y R_{14''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

55 En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R_{14'''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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

65 R_x se selecciona entre halógeno, -OR₇, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

R_x se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

10 En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R_x se selecciona entre halógeno, $-OR_7$, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R_x se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R_n se selecciona entre alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

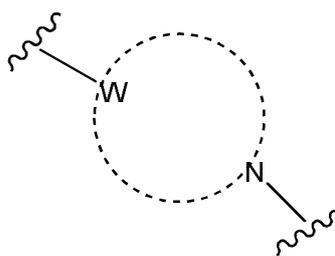
25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o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

En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R_n es alquilo C_{1-6} no sustituido;

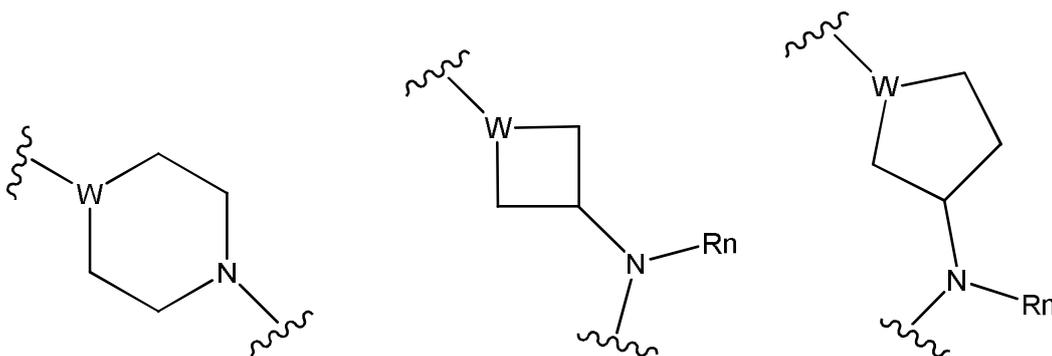
35 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o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

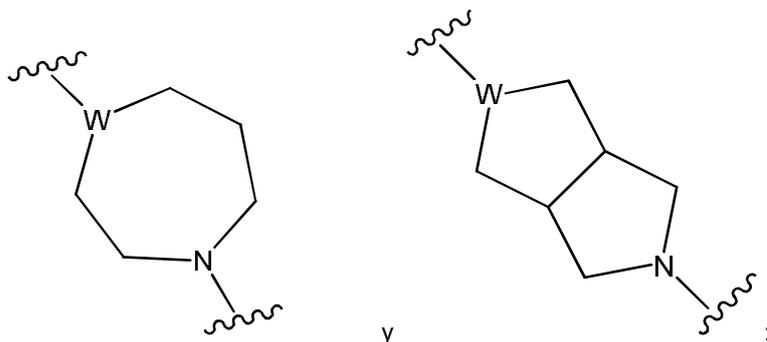
En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde

40



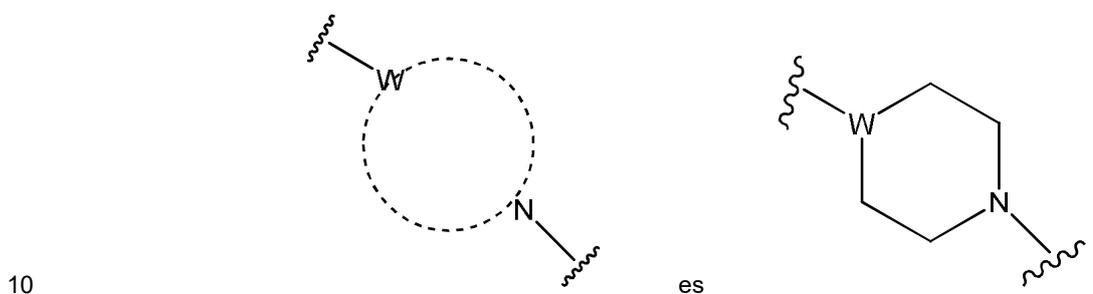
se selecciona entre





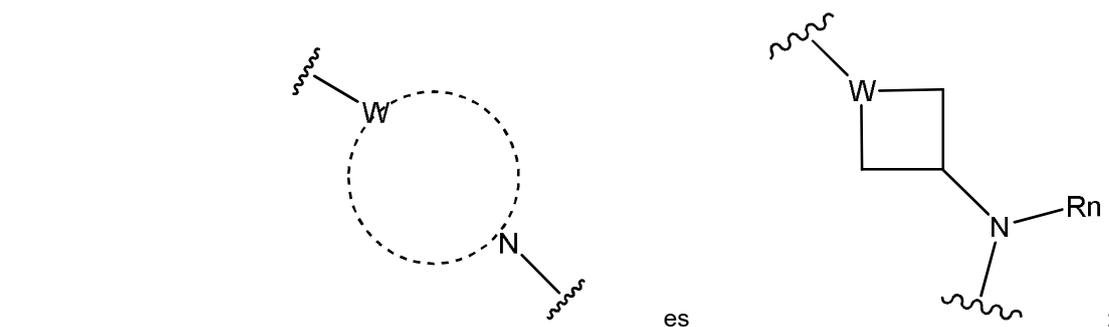
5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno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

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



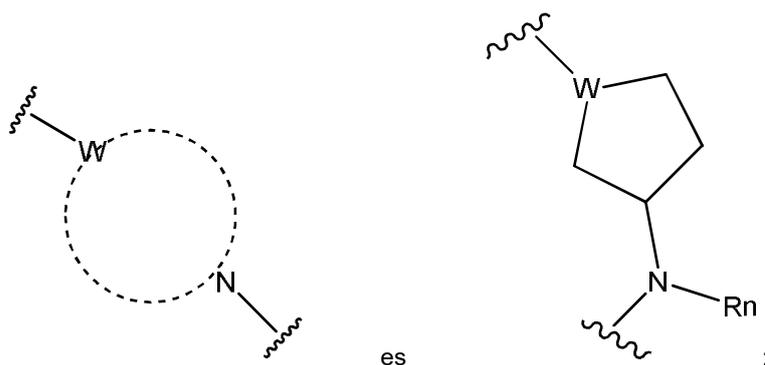
10 15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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



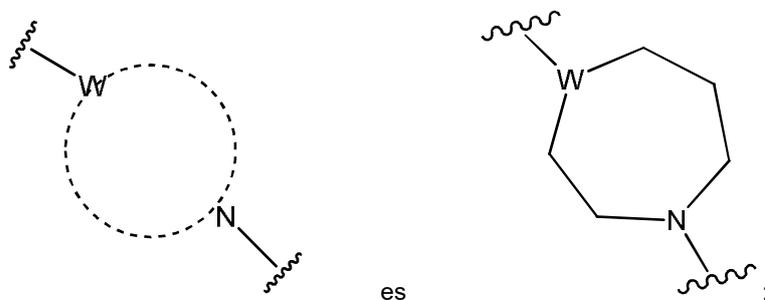
20 25 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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



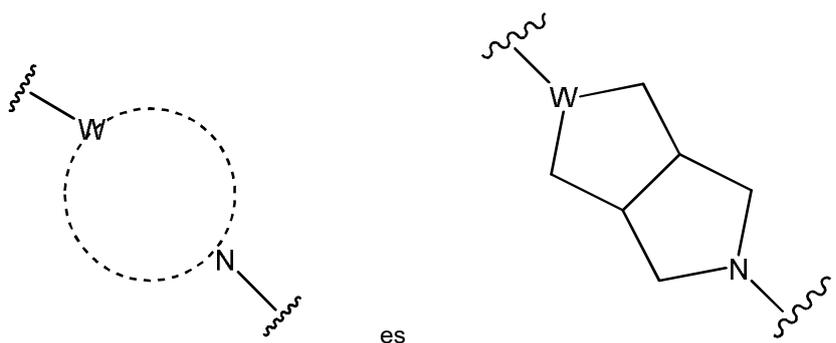
5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno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

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



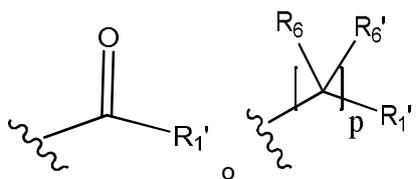
10 15 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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



20 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I), es un compuesto en donde R_1 es



- m es 1, 2 o 3;
 n es 0, 1 o 2;
 5 p es 0, 1 o 2;
 q es 0 o 1;
 W es nitrógeno o carbono;
 X es un enlace, -C(R_xR_x)-, C=O u -O-;
 Y es -S- u -O-;
- 10 R₁' se selecciona entre alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenido C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alquenido C₂₋₆ no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido;
 en donde
 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-
 15 metilpropilo; más preferentemente el alquilo C₁₋₆ es etilo, metilo o isopropilo;
 y/o
 el alquenido C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno, más preferentemente el alquenido C₂₋₆ es vinilo;
 y/o
 20 el alquenido C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
 y/o
 el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente es fenilo;
 y/o
 25 el heterociclilo es un sistema de anillos heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol,
 30 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, benzooxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; más preferentemente, el heterociclo es piridina;
 35 y/o
 el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el heterociclilo es ciclopropilo;
 40 y/o
 R₂ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenido C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alquenido C₂₋₆ no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido,
 en donde
 45 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C₁₋₆ es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo;
 y/o
 el alquenido C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno, más preferentemente el alquenido C₂₋₆ es 2-metilprop-1-enilo;
 50 y/o
 el alquenido C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
 y/o
 el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo y antraceno; preferentemente es naftilo o fenilo; más preferentemente es fenilo;
 55 y/o
 el heterociclilo es un sistema de anillos heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que
 60 consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre 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, benzooxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; más preferentemente, el heterociclo es piridina;
- 5 y/o
el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
- 10 y/o
R₃ y R_{3'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido;
en donde
el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C₁₋₆ es metilo;
- 15 y/o
el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 20 y/o
R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido,
alternativamente, R₄ y R_{4'} pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo no sustituido o sustituido;
- 25 en donde
el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C₁₋₆ es metilo;
- 30 y/o
el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 35 y/o
el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopentilo;
- 40 y/o
R_{4''} y R_{4'''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido,
alternativamente, R_{4''} y R_{4'''} pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo no sustituido o sustituido;
- 45 en donde
el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C₁₋₆ es metilo;
- 50 y/o
el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 55 y/o
el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopentilo;
- 60 y/o
R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido, -CHOR₈ y -C(O)OR₈;
en donde
el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C₁₋₆ es metilo;
- 65 y/o
el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
- y/o
R₆ y R_{6'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -OR₉, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno

- C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido;
 en donde
 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-
 metilpropilo;
- 5 y/o
 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
 y/o
 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 10 y/o
 R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y
 alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido;
 en donde
 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-
 metilpropilo;
- 15 y/o
 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
 y/o
 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 20 y/o
 R₈ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y
 alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido;
 en donde
 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-
 metilpropilo;
- 25 y/o
 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
 y/o
 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 30 y/o
 R₉ y R₉' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no
 sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido;
 en donde
 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-
 metilpropilo;
- 35 y/o
 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
 y/o
 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 40 y/o
 R₁₁, R₁₁' y R₁₁'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no
 sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido;
 y R₁₁''' se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no
 sustituido y -Boc;
 en donde
 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-
 metilpropilo; más preferentemente el alquilo C₁₋₆ es metilo;
- 45 y/o
 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
 y/o
 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 50 y/o
 R₁₂, R₁₂' y R₁₂'' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no
 sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido;
 y R₁₂''' se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no
 sustituido y -Boc;
- 55 y/o
 en donde
 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-
 metilpropilo;
- 60 y/o
 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
 y/o
 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 65 y/o
 R₁₃ y R₁₃' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido
 y alquino C₂₋₆ no sustituido;

- en donde
 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
 y/o
- 5 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
 y/o
 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
 y/o
- 10 R₁₄, R_{14'} y R_{14''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;
 y R_{14'''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc;
 en donde
- 15 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
 y/o
 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
 y/o
 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 20 el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo y antraceno; preferentemente es naftilo o fenilo;
 y/o
 el heterociclilo es un sistema de anillos heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o
- 25 azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre 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;
- 30 y/o
 el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C₃₋₇ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C₃₋₆ como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
 y/o
- 35 R_x se selecciona entre halógeno, -OR₇, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido;
 en donde
- 40 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
 y/o
 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
 y/o
- 45 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
 y/o
 R_{x'} se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido;
 en donde
- 50 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
 y/o
 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
 y/o
- 55 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
 y/o
 R_n se selecciona entre alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido;
 en donde
- 60 el alquilo C₁₋₆ se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, preferentemente el alquilo C₁₋₆ es metilo;
 y/o
 el alqueno C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
 y/o
- 65 el alquino C₂₋₆ se selecciona preferentemente entre 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 5 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en donde en R_1 tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C_{1-6} es etilo, metilo o isopropilo;
- 10 y/o el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno, más preferentemente el alqueno C_{2-6} es vinilo;
- y/o el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
- 15 y/o el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo o antraceno; preferentemente es naftilo y fenilo; más preferentemente es fenilo;
- y/o el heterociclilo es un sistema de anillos heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o
- 20 azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol,
- 25 pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzooxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; más preferentemente, el heterociclo es piridina;
- y/o el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo;
- 30 preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C_{3-6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopropilo;
- 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
- 35 diastereómeros, en cualquier razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en donde en R_2 tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- 40 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C_{1-6} es metilo, etilo, isopropilo, isobutilo;
- y/o el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno, más preferentemente el alqueno C_{2-6} es 2-metilprop-1-enilo;
- 45 y/o el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
- y/o el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo y antraceno; preferentemente es naftilo o fenilo; más preferentemente es fenilo;
- 50 y/o el heterociclilo es un sistema de anillos heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o
- 55 azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, tetrazol, piridina, pirimidina, piperidina, piperazina, benzofurano, bencimidazol, indazol, benzotiazol, benzodiazol, tiazol, benzotiazol, tetrahidropirano, morfolina, indolina, furano, triazol, isoxazol, pirazol, tiofeno, benzotiofeno, pirrol,
- 60 pirazina, pirrolo[2,3b]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, benzo-1,2,5-tiadiazol, indol, benzotriazol, benzooxazol, oxopirrolidina, pirimidina, benzodioxolano, benzodioxano, carbazol y quinazolina; más preferentemente, el heterociclo es piridina;
- y/o el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo;
- preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C_{3-6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
- 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 5 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en donde en R_3 tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C_{1-6} es metilo;
y/o
- 10 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre 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
- 15 diastereómeros, en cualquier razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en donde en R_4 y R_4' tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- 20 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C_{1-6} es metilo;
y/o
el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
- 25 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
y/o
el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C_{3-6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el
- 30 cicloalquilo es ciclopentilo;
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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- 35 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en donde en R_4'' y R_4''' tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C_{1-6} es metilo;
- 40 y/o
el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
y/o
- 45 el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C_{3-6} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; más preferentemente el cicloalquilo es ciclopentilo;
- 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en donde en R_5 y R_5' tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
- 55 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C_{1-6} es metilo;
y/o
el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 60 y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos
- 65 correspondientes.

- En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en donde en R_6 y R_6' tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
- 5 y/o
el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 10 y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 15 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en donde en R_7 tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
- 20 y/o
el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 25 y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 30 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en donde en R_8 tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
- 35 y/o
el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 40 y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 45 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en donde en R_9 y R_9' tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
- 50 y/o
el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- 55 y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 60 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en donde en R_{11} , R_{11}' y R_{11}'' tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo; más preferentemente el alquilo C_{1-6} es metilo;
- 65 y/o
el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
- y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

- En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en donde en R_{11}^m tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
 5 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
 y/o
 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
 y/o
 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 15 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en donde en R_{12} , R_{12}' y R_{12}'' tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
 y/o
 20 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
 y/o
 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre 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
 25 diastereómeros, en cualquier razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en donde en R_{12}^m tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
 30 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
 y/o
 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
 y/o
 35 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 40 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en donde en R_{13} y R_{13}' tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
 45 y/o
 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
 y/o
 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre 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
 50 diastereómeros, en cualquier razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en donde en R_{14} , R_{14}' y R_{14}'' tal como se han definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención,
 55 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;
 y/o
 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;
 60 y/o
 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino;
 y/o
 el arilo se selecciona entre fenilo, naftilo y antraceno; preferentemente es naftilo o fenilo;
 y/o
 65 el heterociclilo es un sistema de anillos heterocíclico de uno o más anillos saturados o insaturados, de los cuales al

menos un anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo; preferentemente es un sistema de anillos heterocíclico de uno o dos anillos saturados o insaturados, de los cuales al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y/o azufre en el anillo, más preferentemente se selecciona entre imidazol, oxadiazol, 5 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
10 el cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-8} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo; preferentemente es cicloalquilo C_{3-7} como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; más preferentemente es cicloalquilo C_{3-6} 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 15 diastereómeros, en cualquier razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en donde en R_{14}^m tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, 20 el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

y/o
el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o
25 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

30 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en donde en R_n tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo, preferentemente el alquilo C_{1-6} es metilo;

y/o
35 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

45 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en donde en R_x tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

y/o
50 el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o
el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etino, propino, butino, pentino y hexino; 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

60 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto, en donde en R_x' tal como se ha definido en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo C_{1-6} se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo y 2-metilpropilo;

y/o
el alqueno C_{2-6} se selecciona preferentemente entre etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno;

y/o
65 el alquino C_{2-6} se selecciona preferentemente entre 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

5 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en donde n es 0, 1 o 2, preferentemente n es 0; 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

15 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en donde m es 1, 2 o 3; preferentemente m es 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

20 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en donde p es 0, 1 o 2; preferentemente p 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

25 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en donde 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

35 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en donde W es nitrógeno o carbono; 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

40 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en donde X es un enlace, $-C(R_xR_x)-$, $C=O$ u $-O-$; preferentemente, X es un enlace 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

50 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en donde Y es $-S-$ u $-O-$; preferentemente, Y es $-O-$; 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

55 En una realización preferida adicional de la invención según la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en donde

X es un enlace, $-C(R_xR_x)-$, $C=O$ u $-O-$; preferentemente X es un enlace u $-O-$; y/o

m es 1, 2 o 3; preferentemente m es 1 o 2; y/o

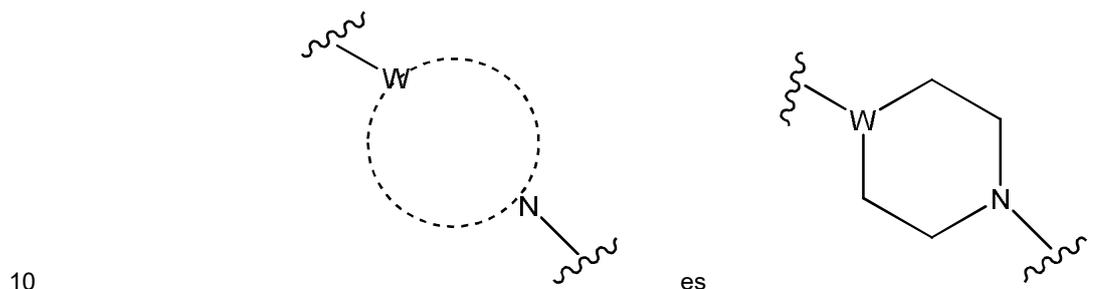
n es 0, 1 o 2; preferentemente n es 0; y/o

p es 0, 1 o 2; preferentemente p es 0 o 1; y/o

q es 0 o 1; preferentemente q es 1;

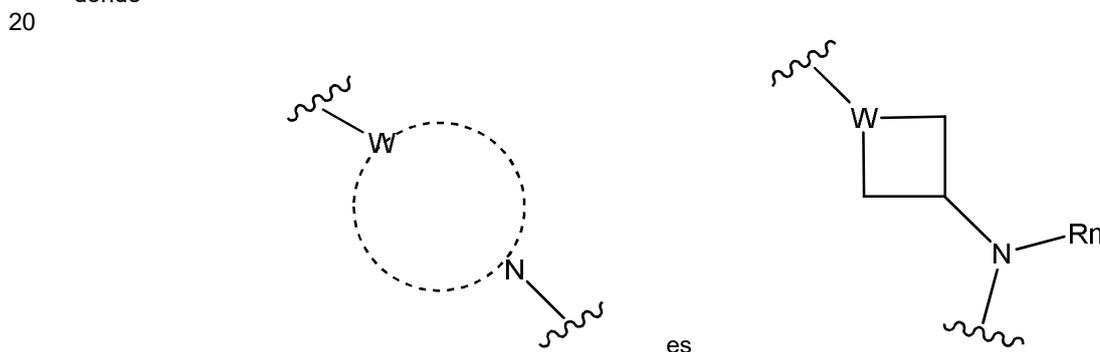
5 opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno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

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



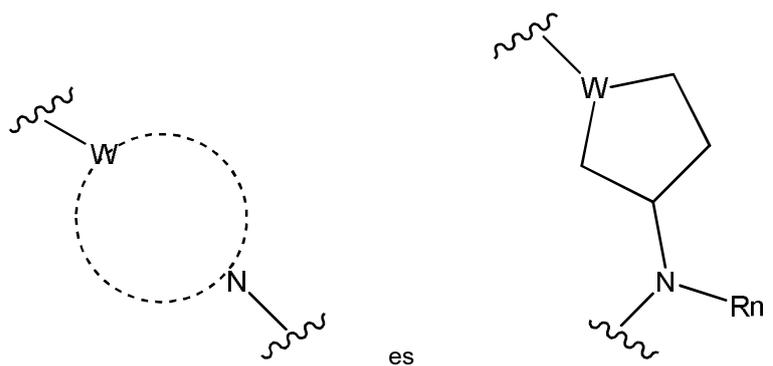
15 W es nitrógeno o carbono; preferentemente W es nitrógeno; opcionalmente en forma de uno de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros o diastereómeros, un racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de los estereoisómeros, preferentemente enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

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



25 W es nitrógeno o carbono; preferentemente W es nitrógeno, y R_n es alquilo C_{1-6} no sustituido, preferentemente metilo 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

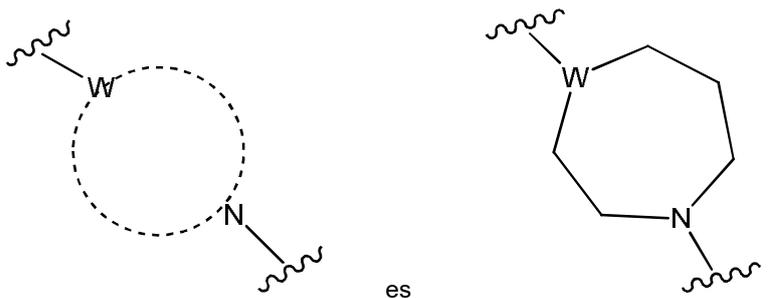
30 En una realización preferida adicional de la invención según la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en donde



W es nitrógeno o carbono; preferentemente W es nitrógeno, y R_n es alquilo C₁₋₆ no sustituido, preferentemente metilo 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

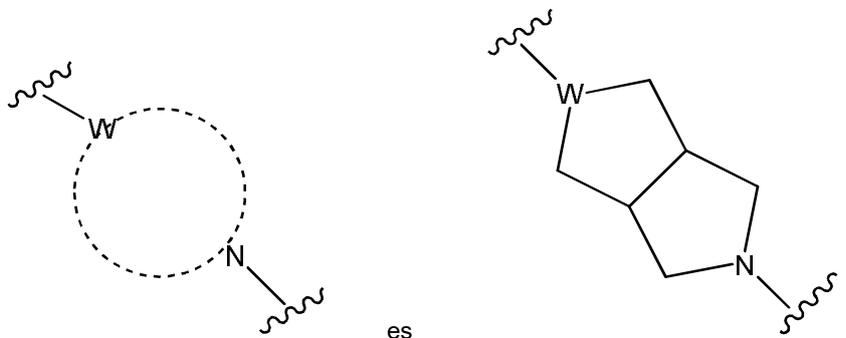
- 10 En una realización preferida adicional de la invención según la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en donde



W es nitrógeno o carbono; preferentemente W es nitrógeno;

- 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

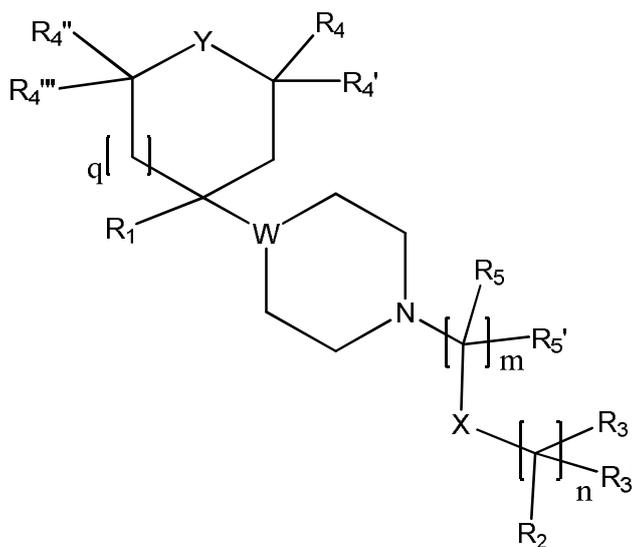
- 20 En una realización preferida adicional de la invención según la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto en donde



25 W es nitrógeno o carbono; preferentemente 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

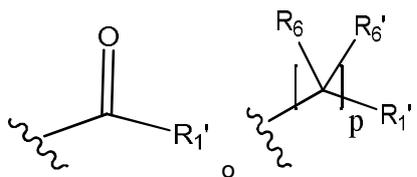
- 30 En otra realización preferida de la invención según la fórmula general (I), el compuesto es un compuesto de fórmula (I³)



(I³),

5 en donde

R₁ es



10 m es 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

15

q es 0 o 1;

W es nitrógeno o carbono;

20

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

en donde R_x se selecciona entre halógeno, -OR₇, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

25

R_{x'} se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

30

Y es -S- u -O-;

R₁ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido;

35

en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R₁ si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₁₁, -OR₁₁, -NO₂, -NR₁₁R_{11''}, NR₁₁C(O)R_{11'}, -NR₁₁S(O)₂R_{11'}, -S(O)₂NR₁₁R_{11'}, -NR₁₁C(O)NR_{11'}R_{11''}, -SR₁₁, -S(O)R₁₁, S(O)₂R₁₁, -CN, haloalquilo, haloalcoxilo, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R_{11'}, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₁S(O)₂NR_{11'}R_{11''} y C(CH₃)₂OR₁₁;

40

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



5

$u = O$;

en donde el alquilo, alqueno o alquino en R_1 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{11}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxilo, $-SR_{11}$, $-S(O)R_{11}$, y $-S(O)_2R_{11}$;

10

en donde R_{11} , $R_{11'}$ y $R_{11''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

15

y en donde $R_{11''}$ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

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

20

en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, haloalcoxilo, $-C(O)OR_{12}$, $-C(O)NR_{12}R_{12'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{12}S(O)_2NR_{12}R_{12''}$ y $-C(CH_3)_2OR_{12}$;

25

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



30

$u = O$;

en donde el alquilo, alqueno o alquino en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{12}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxilo, $-SR_{12}$, $-S(O)R_{12}$ y $-S(O)_2R_{12}$;

35

en donde R_{12} , $R_{12'}$ y $R_{12''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

40

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

R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido;

45

R_4 y R_4' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido,

alternativamente, R_4 y R_4' pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo no sustituido o sustituido;

50

R_4'' y R_4''' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido,

55

alternativamente, R_4'' y R_4''' pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo no sustituido o sustituido;

R_5 y R_5' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido, $-CHOR_8$ y $-C(O)OR_8$;

60

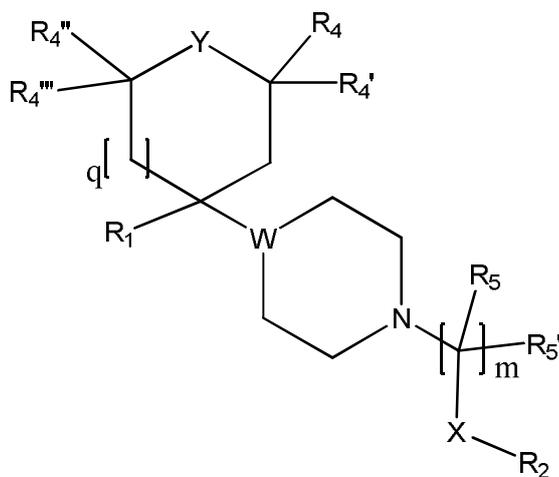
en donde R_8 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido;

R₆ y R_{6'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -OR₉, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

5 en donde R₉ y R_{9'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

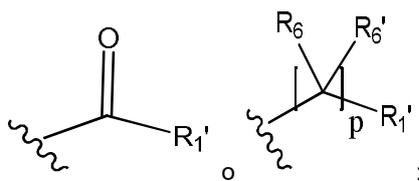
15 En una realización adicional preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto de fórmula (I⁴),



(I⁴)

20 en donde

R₁ es



25 m es 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

30 p es 0, 1 o 2;

q es 0 o 1;

W es nitrógeno o carbono;

35

X es un enlace, -C(R_xR_{x'})-, C=O u -O-;

40 en donde R_x se selecciona entre halógeno, -OR₇, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

R_{x'} se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o

sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido;

Y es -S- u -O-;

5 R_1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterocicilo no sustituido o sustituido;

10 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterocicilo en R_1 si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, haloalcoxilo, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{11}S(O)_2NR_{11'}R_{11''}$ y $C(CH_3)_2OR_{11}$;

15 adicionalmente, el cicloalquilo o heterocicilo no aromático en R_1 , si está sustituido, también puede estar sustituido con



20 $u = O$;

en donde el alquilo, alqueno o alquino en R_1 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{11}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxilo, $-SR_{11}$, $-S(O)R_{11}$, y $-S(O)_2R_{11}$;

25 en donde R_{11} , $R_{11'}$ y $R_{11''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

y en donde $R_{11''}$ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y -Boc;

30 R_2 se selecciona entre alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterocicilo no sustituido o sustituido;

35 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterocicilo en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, haloalcoxilo, $-C(O)OR_{12}$, $-C(O)NR_{12}R_{12'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{12}S(O)_2NR_{12'}R_{12''}$ y $-C(CH_3)_2OR_{12}$;

40 adicionalmente, el cicloalquilo o heterocicilo no aromático en R_2 , si está sustituido, también puede estar sustituido con



45 $u = O$;

en donde el alquilo, alqueno o alquino en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{12}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxilo, $-SR_{12}$, $-S(O)R_{12}$ y $-S(O)_2R_{12}$;

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

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

55 R_4 y R_4' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido,

alternativamente, R_4 y R_4' pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo no sustituido o sustituido;

60 R_4'' y R_4''' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6}

6 no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido,

alternativamente, R_{4''} y R_{4'''}, pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo no sustituido o sustituido;

5 R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, -CHOR₈ y -C(O)OR₈;

10 en donde R₈ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

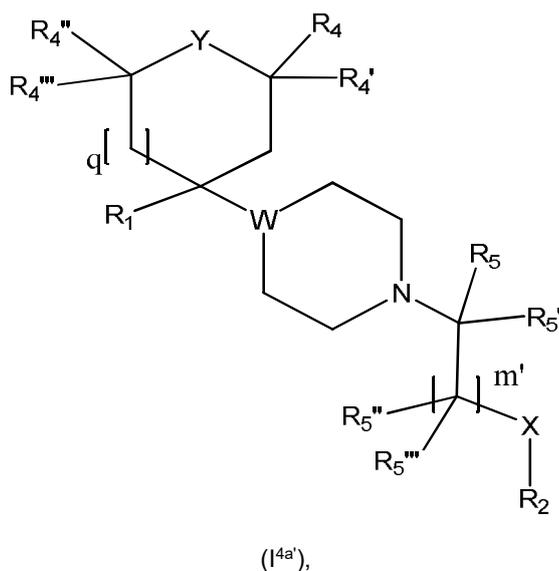
R₆ y R_{6'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -OR₉, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

15 en donde R₉ y R_{9'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

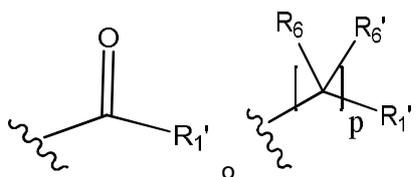
En una realización adicional preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto de fórmula (I^{4a}),

25



30 en donde

R₁ es



35

m' es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

40 p es 0, 1 o 2;

q es 0 o 1;

W es nitrógeno o carbono;

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

5 en donde R_x se selecciona entre halógeno, $-OR_7$, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido;

10 R_x' se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido;

R_7 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido;

15 Y es $-S-$ u $-O-$;

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

20 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_1 si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, haloalcoxilo, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{11}S(O)_2NR_{11'}R_{11''}$ y $C(CH_3)_2OR_{11}$;

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



30 u = O;

en donde el alquilo, alqueno o alquino en R_1 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{11}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxilo, $-SR_{11}$, $-S(O)R_{11}$, y $-S(O)_2R_{11}$;

35 en donde R_{11} , $R_{11'}$ y $R_{11''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido;

40 y en donde $R_{11''}$ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

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

45 en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, haloalcoxilo, $-C(O)OR_{12}$, $-C(O)NR_{12}R_{12'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{12}S(O)_2NR_{12'}R_{12''}$ y $-C(CH_3)_2OR_{12}$;

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



55 u = O;

en donde el alquilo, alqueno o alquino en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{12}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxilo, $-SR_{12}$, $-S(O)R_{12}$ y $-S(O)_2R_{12}$;

60 en donde R_{12} , $R_{12'}$ y $R_{12''}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido,

alqueno C₂₋₆ no sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido;

y en donde R_{12''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

5 R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido,

10 alternativamente, R₄ y R_{4'} pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo no sustituido o sustituido;

R_{4''} y R_{4'''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido,

15 alternativamente, R_{4''} y R_{4'''} pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo no sustituido o sustituido;

R₅, R_{5'}, R_{5''} y R_{5'''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido, -CHOR₈ y -C(O)OR₈;

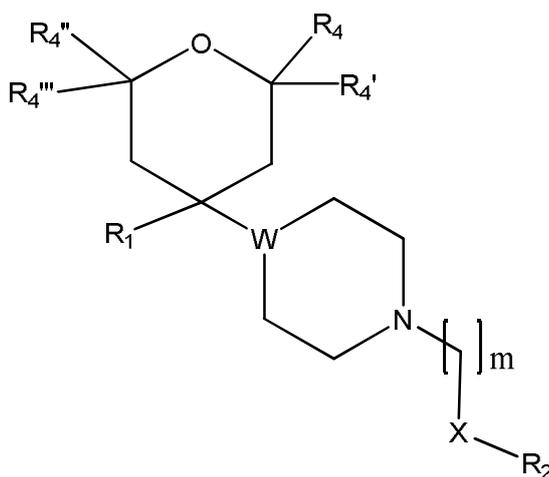
20 en donde R₈ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

25 R₆ y R_{6'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -OR₉, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

en donde R₉ y R_{9'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquino C₂₋₆ no sustituido o 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

35 En una realización adicional preferida de la invención según la fórmula general (I) el compuesto es un compuesto de fórmula (I^{4b}),



(I^{4b})

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización preferida

R₁ es un grupo no sustituido o sustituido seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo, vinilo, ciclopilo, fenilo, piridina, bencilo, -CH(OH)-piridina, -C(O)-piridina y -C(O)-fenilo.

En una realización preferida

R₁ es un grupo no sustituido o sustituido seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo, vinilo, ciclopropilo, fenilo y piridina.

5

En una realización preferida

R₂ es un grupo no sustituido o sustituido seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, 2-metilprop-1-enilo, CH₂C(CH₃)₂OH, CH₂C(CH₃)₂F, fenilo y piridina, más preferentemente un grupo no sustituido seleccionado entre metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, 2-metilprop-1-enilo, fenilo y piridina.

10

En otra realización preferida

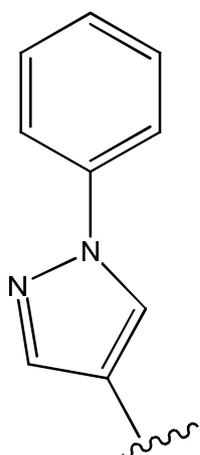
R₂ es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, 2-metilprop-1-enilo, CH₂C(CH₃)₂OH, CH₂C(CH₃)₂F, fenilo, pirazol 1-fenil-1H-pirazol-3-ilo, 1-fenil-1H-pirazol-4-ilo y piridina, con mayor preferencia un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, 2-metilprop-1-enilo, fenilo y piridina, incluso con mayor preferencia un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de isopropilo, isobutilo, fenilo y piridina.

15

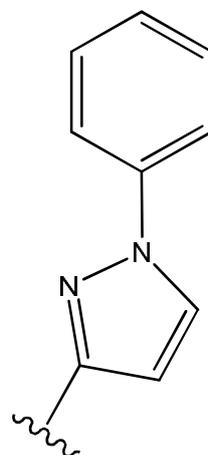
En una realización preferida

R₂ es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de

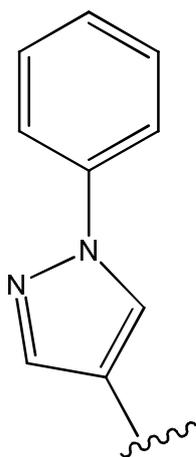
20



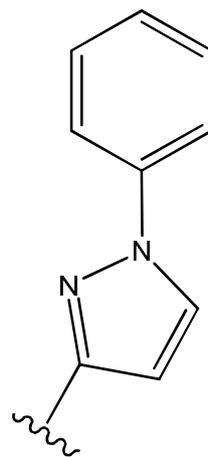
y



preferentemente, R₂ es un grupo no sustituido seleccionado de



y



25

En una realización preferida

R₃ es hidrógeno o metilo no sustituido o sustituido.

30

En una realización preferida

R₃ es hidrógeno.

En una realización preferida

R₃ es hidrógeno o metilo no sustituido o sustituido, mientras que R₃' es hidrógeno.

- En una realización preferida
R₃ es metilo no sustituido o sustituido, mientras que R_{3'} es hidrógeno.
- 5 En una realización preferida
R₃ y R_{3'} son ambos hidrógeno.
- En una realización preferida
R₄ es hidrógeno o metilo no sustituido o sustituido, preferentemente R₄ es hidrógeno o metilo no sustituido.
- 10 En una realización preferida
R_{4'} es hidrógeno o metilo no sustituido o sustituido, preferentemente R_{4'} es hidrógeno o metilo no sustituido.
- En una realización preferida
R₄ y R_{4'} son ambos hidrógeno.
- 15 En una realización preferida
R₄ y R_{4'} son ambos metilo sustituido o no sustituido, preferentemente R₄ y R_{4'} son ambos metilo no sustituido.
- En una realización preferida
R₄ es metilo sustituido o no sustituido, metilo preferentemente no sustituido, mientras que R_{4'} es hidrógeno
- 20 En una realización preferida
R₄ es hidrógeno, mientras que R_{4'} es metilo sustituido o no sustituido, preferentemente metilo no sustituido.
- 25 En una realización preferida
R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido,
o
30 pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo C₃₋₆ no sustituido o sustituido; preferentemente ciclopentilo no sustituido o sustituido
y/o
R_{4''} y R_{4'''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido,
- 35 En una realización preferida
R₄ y R_{4'} son ambos metilo no sustituido o sustituido, preferentemente R₄ y R_{4'} son ambos metilo no sustituido.
o
R₄ y R_{4'} forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un ciclopentilo no sustituido o sustituido, preferentemente un ciclopentilo no sustituido.
- 40 En una realización preferida
R₄ y R_{4'} son ambos metilo no sustituido o sustituido, preferentemente R₄ y R_{4'} son ambos metilo no sustituido.
- En una realización preferida
R₄ y R_{4'} forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un ciclopentilo no sustituido o sustituido, preferentemente un ciclopentilo no sustituido.
- 45 En una realización preferida
R_{4''} es hidrógeno o metilo no sustituido o sustituido, preferentemente R_{4''} es hidrógeno o metilo no sustituido.
- 50 En una realización preferida
R_{4'''} es hidrógeno o metilo no sustituido o sustituido, preferentemente R_{4'''} es hidrógeno o metilo no sustituido.
- En una realización preferida
R_{4''} y R_{4'''} son ambos hidrógeno.
- 55 En una realización preferida
R_{4''} y R_{4'''} son ambos metilo no sustituido o sustituido, preferentemente R_{4''} y R_{4'''} son ambos metilo no sustituido
- 60 En una realización preferida
R_{4''} y R_{4'''} forman junto con el átomo de carbono al que están unidos un ciclopentilo no sustituido o sustituido, preferentemente ciclopentilo no sustituido.
- 65 En una realización preferida

- R₄^m es metilo sustituido o no sustituido, preferentemente metilo no sustituido, mientras que R₄^m es hidrógeno.
- En una realización preferida
 5 R₄^m es hidrógeno, mientras que R₄^m es metilo sustituido o no sustituido, preferentemente metilo no sustituido.
- En una realización preferida
 R₅ es hidrógeno o metilo no sustituido o sustituido, preferentemente R₅ es hidrógeno o metilo no sustituido.
- En una realización preferida
 10 R₅^o es hidrógeno.
- En una realización preferida
 R₅ es hidrógeno o metilo no sustituido o sustituido, mientras que R₅^o es hidrógeno, preferentemente R₅ es hidrógeno
 o metilo no sustituido, mientras que R₅^o es hidrógeno.
- 15 En una realización preferida
 R₅ es metilo no sustituido o sustituido, mientras que R₅^o es hidrógeno, preferentemente R₅ es metilo no sustituido,
 mientras que R₅^o es hidrógeno.
- 20 En una realización preferida
 R₅ y R₅^o son ambos hidrógeno.
- En una realización preferida
 R₆ es hidrógeno u -OH.
- 25 En una realización preferida
 R₆^o es hidrógeno.
- En una realización preferida
 R₆ es hidrógeno u -OH, mientras que R₆^o es hidrógeno.
- 30 En una realización preferida
 R₆ es -OH, mientras que R₆^o es hidrógeno.
- 35 En una realización preferida
 R₆ y R₆^o son ambos hidrógeno.
- En una realización preferida
 R₉ es hidrógeno.
- 40 En una realización preferida
 R₁₁ es hidrógeno o metilo no sustituido o sustituido, más preferentemente hidrógeno o metilo no sustituido.
- En una realización preferida
 R₁₂ es hidrógeno.
- 45 En una realización preferida
 R_n es metilo no sustituido o sustituido, preferentemente metilo no sustituido.
- 50 En una realización preferida
 X es un enlace u -O-.
- En una realización preferida
 Y es -O-.
- 55 En una realización preferida
 W es nitrógeno o carbono.
- En otra realización preferida
 n es 0.
- 60 En otra realización preferida
 m es 1, 2 o 3;
- 65 En otra realización preferida

m es 1 o 2;

En otra realización preferida
p es 0 o 1.

5

En otra realización preferida
q es 0 o 1.

10 En una realización particular
el halógeno es flúor o cloro.

En una realización particular
el haloalquilo es -CF₃.

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

EJ.	Nombre químico
1	(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
2	(S)-(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
3	(R)-(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
4	(9-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)(fenil)metanona
5	(9-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)(piridin-2-il)metanona
6	(9-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona
7	(9-(4-isobutilpiperazin-1-il)-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)(fenil)metanona
8	(4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
9	(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(fenil)metanona
10	(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-3-il)metanona
11	(4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(fenil)metanona
12	(4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(fenil)metanona
13	(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(fenil)metanona
14	(4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
15	(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona
16	(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona
17	(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
18	(4-(5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
19	(4-(3-(bencil(metil)amino)azetidín-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
20	(3-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydrofuran-3-il)(piridin-2-il)metanona
21	(4-(1-bencilpiperidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
22	(4-(1-bencilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
23	(4-(3-((2-isopropoxietil)(metil)amino)azetidín-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
24	(4-(4-bencil-1,4-diazepan-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
25	4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
26	2-metil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
27	(2S,4R)-4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
28	(2R,4S)-4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
29	1-bencil-4-(9-etil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)piperazina
30	1-bencil-4-(4-feniltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina
31	1-bencil-4-(4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina
32	1-bencil-4-(9-fenil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)piperazina

(continuación)

EJ.	Nombre químico
33	1-isobutil-4-(9-fenil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)piperazina
34	1-bencil-4-(9-bencil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)piperazina
35	1-bencil-4-(2,2-dimetil-4-feniltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
36	1-bencil-4-(2,2,4-trimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
37	1-(2-isopropoxietil)-4-(2,2,4-trimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
38	1-bencil-4-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
39	1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-isopropoxietil)piperazina
40	1-bencil-4-(4-bencil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
41	1-(2,2-dimetil-4-propiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenilpiperazina
42	1-(4-isopropil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenilpiperazina
43	1-bencil-4-(4-isopropil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
44	1-(4-ciclopropil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenilpiperazina
45	1-(2,2-dimetil-4-viniltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenilpiperazina
46	1-(4-etil-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenilpiperazina
47	1-(4-etil-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenilpiperazina
48	2-(2,2-dimetil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol
49	1-(4-(2-metoxietil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenilpiperazina
50	(2,2-dimetil-4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
51	(9-(4-isobutilpiperazin-1-il)-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)(piridin-2-il)metanona
52	1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenilpiperazina
53	1-fenil-4-(2,2,4-trimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
54	(2,2-dimetil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
55	(4-(4-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
56	(4-(4-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
57	(4-(4-(2-(3-cloropiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
58	(2,2-dimetil-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
59	(2,2-dimetil-4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
60	(4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
61	(4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
62	(2,2-dimetil-4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
63	(4-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
64	(4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
65	(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
66	(4-(4-(2-isobutoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
67	(4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
68	(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
69	(2,2-dimetil-4-(4-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
70	(4-(4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
71	(4-(4-(3-isopropoxipropil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
72	(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
73	(4-(5-(2-isopropoxietil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
74	(3-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahidrofuran-3-il)(piridin-2-il)metanona
75	2-(4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piridina
76	(4-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona

(continuación)

EJ.	Nombre químico
77	(4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
78	1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-isopentilpiperazina
79	1-isopentil-4-(2,2,4-trimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
80	(2,2-dimetil-4-(4-(2-(piridin-3-il)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
81	(2,2-dimetil-4-(4-(2-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
82	1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-4-il)etil)piperazina
83	1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina
84	1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(3-fluoropiridin-4-il)etil)piperazina
85	(4-(4-(2-(3-fluoropiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
86	(4-(4-isopentil-1,4-diazepan-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
87	1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-2-il)etil)piperazina
88	(4-(4-(2-isopropoxietil)-1,4-diazepan-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
89	1-(2-fluorofenil)-4-(4-isopropil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
90	(4-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
91	1-(3-fluorofenil)-4-(4-isopropil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
92	1-(2,5-difluorofenil)-4-(4-isopropil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
93	1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(3-fluorofenil)piperazina
94	1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-fluorofenil)piperazina
95	(2R,4S)-4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
96	(2S,4R)-4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
97	(2R,4S)-4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
98	(2S,4R)-4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
99	1-(2,5-difluorofenil)-4-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
100	1-(2,3-difluorofenil)-4-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
101	1-(2,3-difluorofenil)-4-(4-isopropil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
102	(4-(1-isobutilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
103	(4-(1-isobutilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
104	(4-(1-(3-etoxipropil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
105	(4-(1-(2-etoxietil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
106	(4-(1-(2-isobutoxietil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
107	(4-(1-(3-isopropoxipropil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
108	(4-(1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
109	(4-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
110	(4-(1-(2-fluorobencil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
111	(4-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
112	(S)-1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenilpiperazina
113	(R)-1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenilpiperazina
114	(S)-(4-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
115	(R)-(4-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
116	(4-(4-(2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
117	(4-(4-(3-fluoro-3-metilbutil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
118	(2,2-dimetil-4-(4-(3-metilbut-3-enil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
119	1-(9-fenil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)-4-(piridin-3-ilmetil)piperazina
120	1-(9-fenil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperazina
121	3-((4-(9-fenil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo
122	1-(9-bencil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)-4-(piridin-3-ilmetil)piperazina

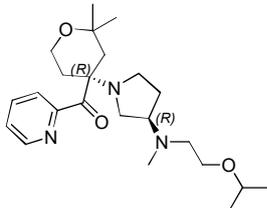
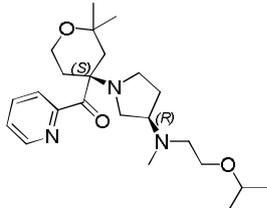
(continuación)

EJ.	Nombre químico
123	1-(9-bencil-6-oxaespиро[4,5]decan-9-il)-4-isobutilpiperazina
124	2-(4-(1-bencilpiperidin-4-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)piridina
125	2-(4-(1-bencilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)piridina
126	2-(4-(1-isobutilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)piridina
127	(2,2-dimetil-4-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
128	(4-(4-(2-ciclopropiletil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
129	(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanol
130	(4-(1-bencilpiperidin-4-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanol
131	(4-(1-bencilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanol
132	(<i>S</i>)-(4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
133	(<i>R</i>)-(4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
134	(<i>S</i>)-(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
135	(<i>R</i>)-(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
136	(<i>S</i>)-(4-(4-(2-isobutoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
137	(<i>R</i>)-(4-(4-(2-isobutoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
138	(4-((<i>S</i>)-3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
139	(<i>R</i>)-(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
140	((<i>S</i>)-4-((<i>S</i>)-3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
141	((<i>R</i>)-4-((<i>S</i>)-3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
142	(<i>R</i>)-4-((<i>R</i>)-3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
143	(<i>S</i>)-4-((<i>R</i>)-3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona.

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

5

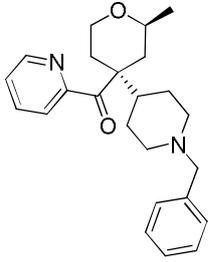
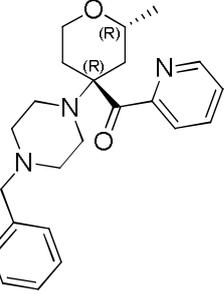
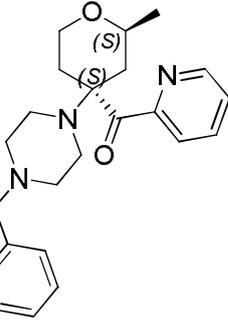
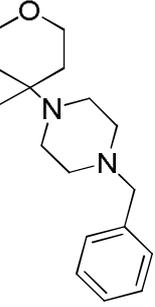
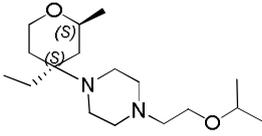
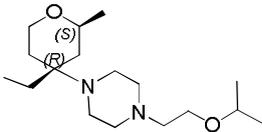
En otra realización preferida, los compuestos de fórmula general (I) se seleccionan de:

Ej.	Estructura	Denominación química
144		((<i>R</i>)-4-((<i>R</i>)-3-((2-isopropoxietil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
145		((<i>S</i>)-4-((<i>R</i>)-3-((2-isopropoxietil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona

(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química
146		((R)-4-((S)-3-((2-isopropoxietil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
147		((S)-4-((S)-3-((2-isopropoxietil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
148		((S)-4-((R)-3-(isopentil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
149		((R)-4-((R)-3-(isopentil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
150		((R)-4-((S)-3-(isopentil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
151		((S)-4-((S)-3-(isopentil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
152		4-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona

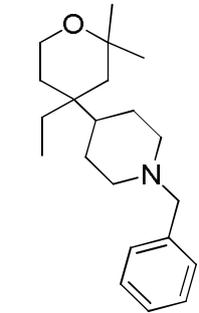
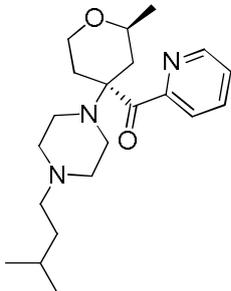
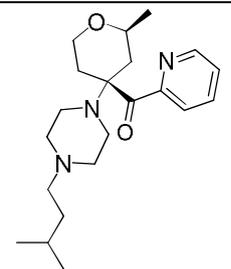
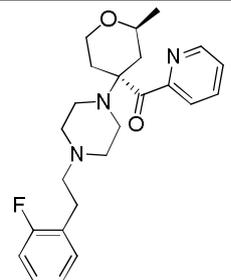
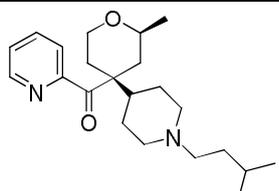
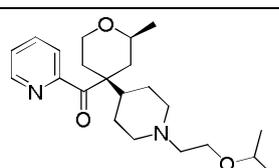
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química
153		4-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il(piridin-2-il)metanona
154		((2R,4R)-4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
155		((2S,4S)-4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
156		1-Bencil-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina
157		1-((2S,4S)-4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(2-isopropoxietil)piperazina
158		1-((2S,4R)-4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(2-isopropoxietil)piperazina

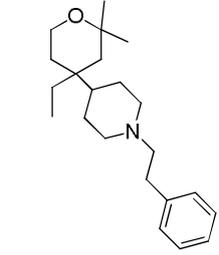
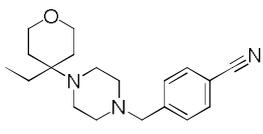
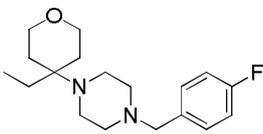
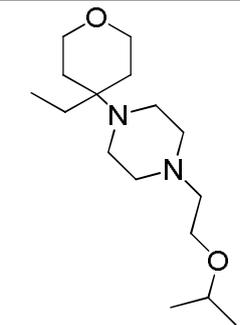
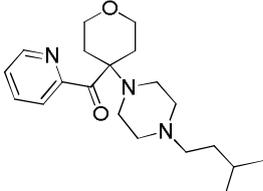
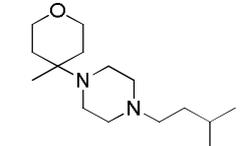
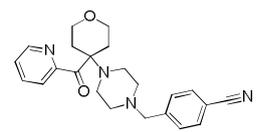
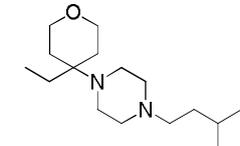
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química
159		1-((2S,4S)-4-etil-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-isopentilpiperazina
160		1-((2S,4R)-4-etil-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-isopentilpiperazina
161		1-((2S,4S)-2,4-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-isopentilpiperazina
162		1-((2S,4R)-2,4-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-isopentilpiperazina
163		1-bencil-4-((2S,4S)-4-etil-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
164		1-bencil-4-((2S,4R)-4-etil-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
165		1-bencil-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina
166		1-bencil-4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina

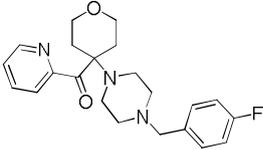
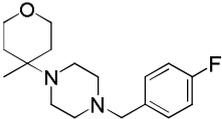
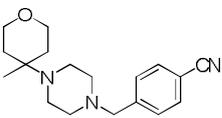
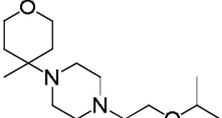
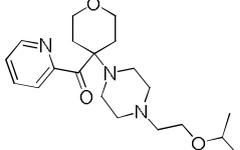
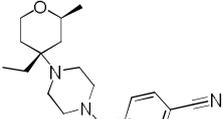
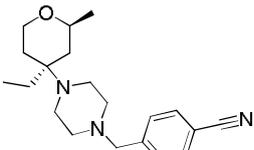
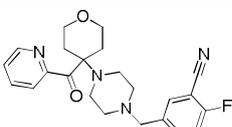
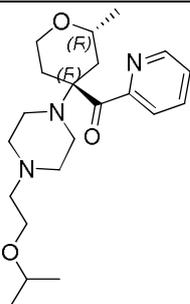
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química
167		1-Bencil-4-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina
168		4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
169		4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
170		4-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
171		4-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
172		4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona

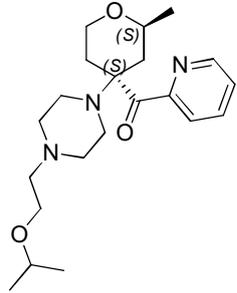
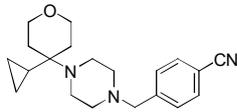
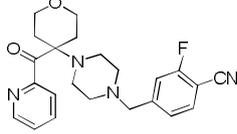
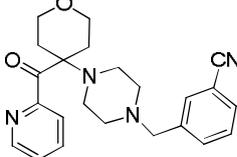
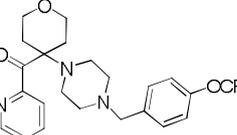
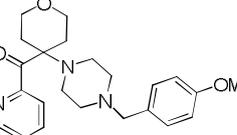
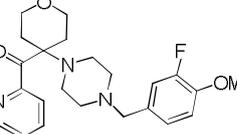
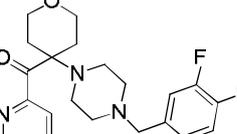
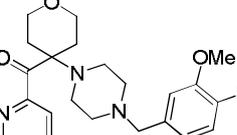
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química
173		4-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-fenetilpiperidina
174		4-((4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo
175		1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(4-fluorobencil)piperazina
176		1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-isopropoxietil)piperazina
177		(4-(4-isopentilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
178		1-isopentil-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
179		4-((4-(4-picolinoiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo
180		1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-isopentilpiperazina

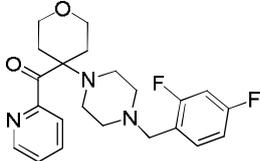
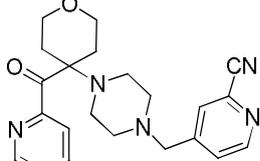
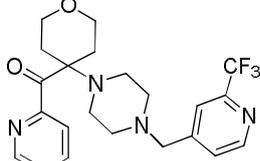
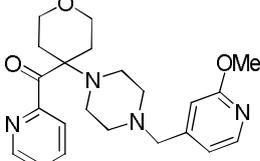
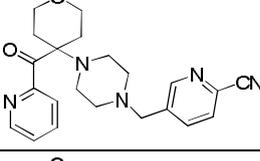
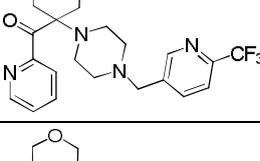
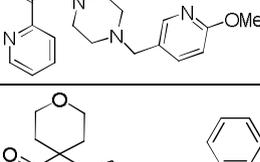
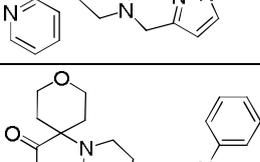
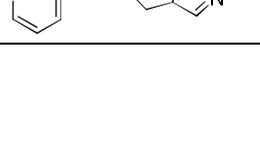
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química
181		(4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
182		1-(4-fluorobencil)-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina
183		4-((4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo
184		1-(2-isopropoxietil)-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina
185		(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
186		4-((4-(4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo
187		4-((4-(4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo
188		2-fluoro-5-((4-(4-picolinoiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo
189		((2R,4R)-4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona

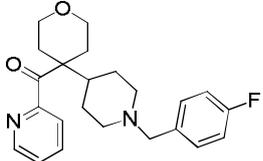
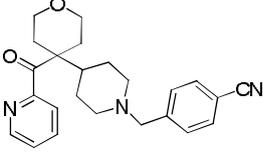
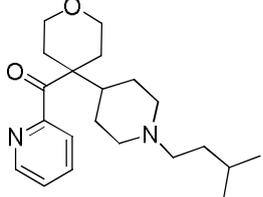
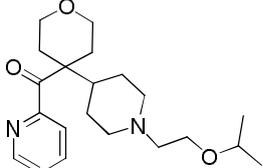
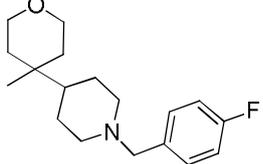
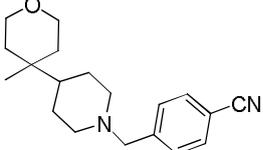
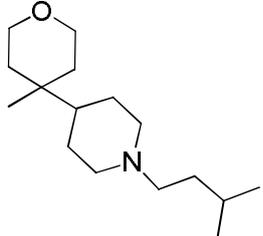
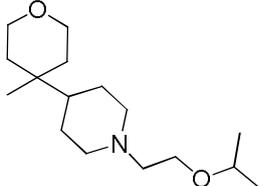
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química
190		((2S,4S)-4-(4-(2-isopropoxyetil)piperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
191		4-((4-(4-ciclopropiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo
192		2-fluoro-4-((4-(4-picolinoiltetrahidro-2-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo
193		3-((4-(4-picolinoiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo
194		piridin-2-il(4-(4-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona
195		(4-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
196		(4-(4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
197		(4-(4-(3,4-difluorobencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
198		(4-(4-(4-fluoro-3-metoxibencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona

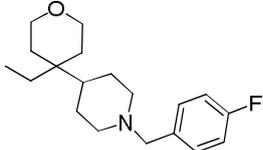
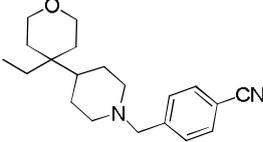
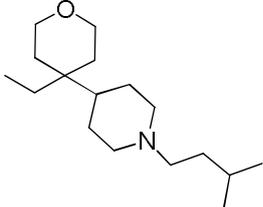
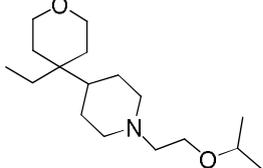
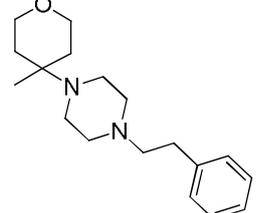
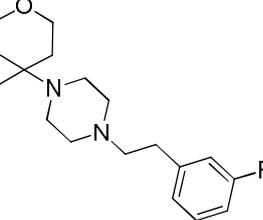
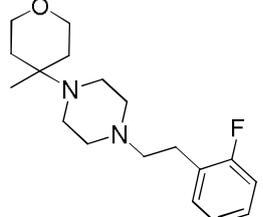
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química
199		(4-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
200		4-((4-(4-picolinoiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)picolinonitrilo
201		piridin-2-il(4-(4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona
202		4-(4-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il(piridin-2-il)metanona
203		5-((4-(4-picolinoiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)picolinonitrilo
204		piridin-2-il(4-(4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona
205		(4-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
206		4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il(piridin-2-il)metanona
207		4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il(piridin-2-il)metanona

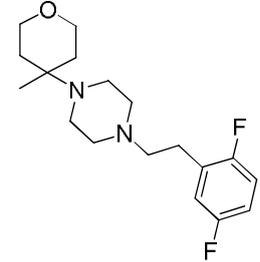
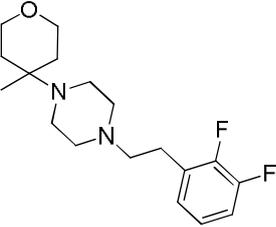
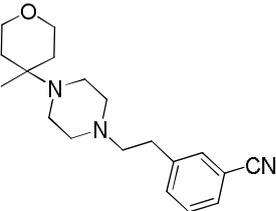
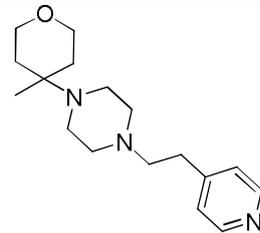
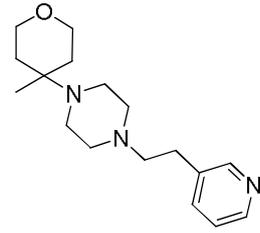
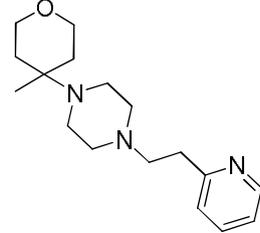
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química
208		4-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
209		4-((4-(4-picolinoiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-1-il)metil)benzoniitrilo
210		(4-(1-isopentilpiperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
211		(4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
212		1-(4-fluorobencil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina
213		4-((4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-1-il)metil)benzoniitrilo
214		1-isopentil-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina
215		1-(2-isopropoxietil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina

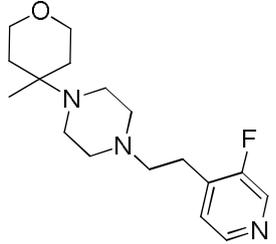
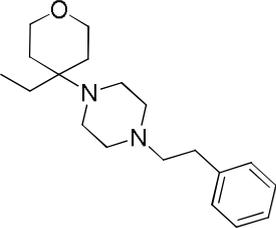
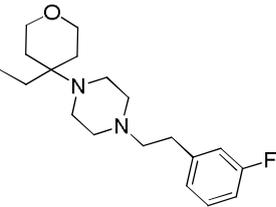
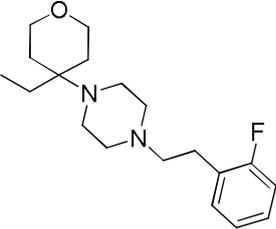
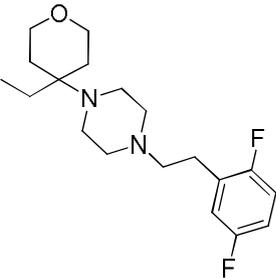
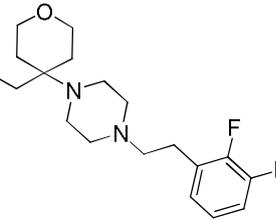
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química
216		4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(4-fluorobencil)piperidina
217		4-((4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-1-il)metil)benzoniitrilo
218		4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-isopentilpiperidina
219		4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-isopropoxietil)piperidina
220		1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenilpiperazina
221		1-(3-fluorofenil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
222		1-(2-fluorofenil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina

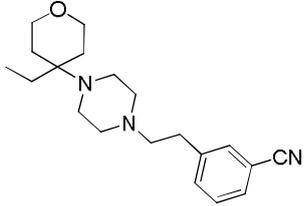
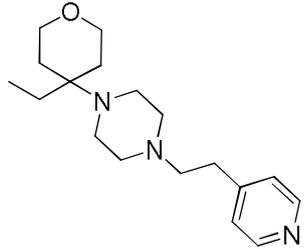
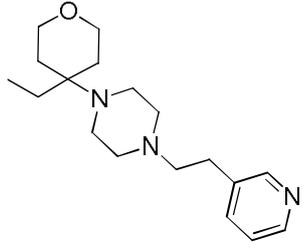
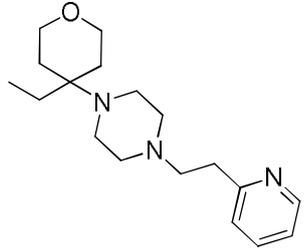
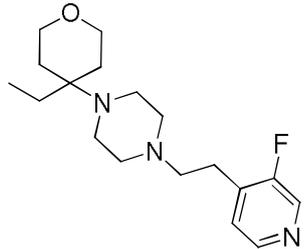
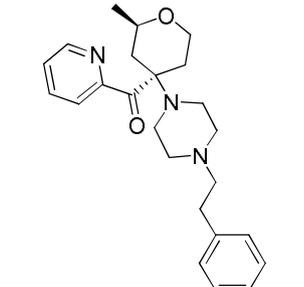
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química
223		1-(2,5-difluorofenetil)-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina
224		1-(2,3-difluorofenetil)-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina
225		3-(2-(4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)etil)benzoniitrilo
226		1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-4-il)etil)piperazina
227		1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina
228		1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-2-il)etil)piperazina

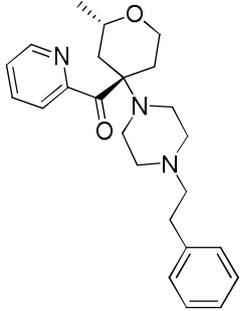
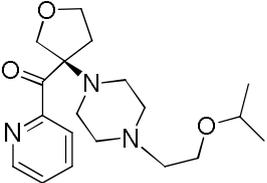
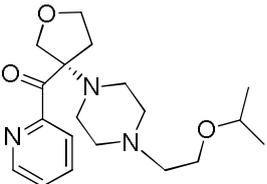
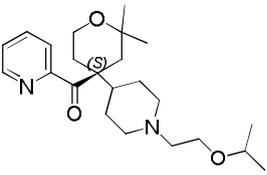
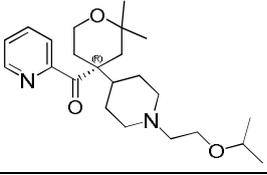
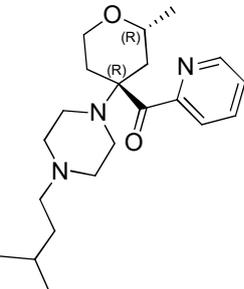
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química
229		1-(2-(3-fluoropiridin-4-il)etil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
230		1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenilpiperazina
231		1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(3-fluorofenil)piperazina
232		1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-fluorofenil)piperazina
233		1-(2,5-difluorofenil)-4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
234		1-(2,3-difluorofenil)-4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina

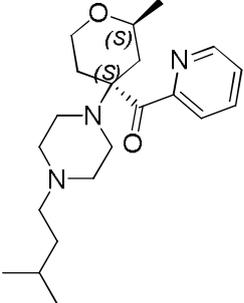
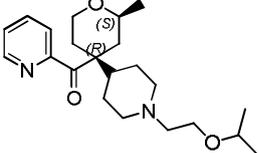
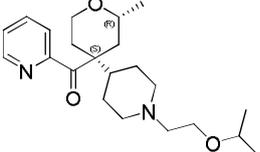
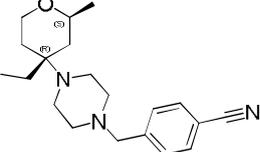
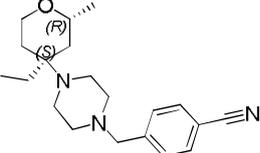
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química
235		3-(2-(4-(4-ethyltetrahydro-2H-piran-4-yl)piperazin-1-yl)etil)benzotrile
236		1-(4-ethyltetrahydro-2H-piran-4-yl)-4-(2-(piridin-4-il)etil)piperazina
237		1-(4-ethyltetrahydro-2H-piran-4-yl)-4-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina
238		1-(4-ethyltetrahydro-2H-piran-4-yl)-4-(2-(piridin-2-il)etil)piperazina
239		1-(4-ethyltetrahydro-2H-piran-4-yl)-4-(2-(3-fluoropiridin-4-il)etil)piperazina
240		((2R,4R)-2-metil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona

(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química
241		((2S,4S)-2-metil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
242		(R)-(3-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahidrofuran-3-il)(piridin-2-il)metanona
243		(S)-(3-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahidrofuran-3-il)(piridin-2-il)metanona
244		(S)-(4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
245		(R)-(4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
246		((2R,4R)-4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona

(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química
247		((2S,4S)-4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
248		((2S,4R)-4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
249		((2R,4S)-4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
250		4-((4-((2S,4R)-4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzoniitrilo
251		4-((4-((2R,4S)-4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzoniitrilo

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 correspondiente sal de dichos compuestos o un correspondiente solvato de dichos compuestos.

5

En una realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I),

R₁ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alqueno C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alquino C₂₋₆ no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido;

10

en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R₁ si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₁₁, -OR₁₁, -NO₂, -NR₁₁R_{11''}, NR₁₁C(O)R_{11'}, -NR₁₁S(O)₂R_{11'}, -S(O)₂NR₁₁R_{11'}, -NR₁₁C(O)NR_{11'}R_{11''}, -SR₁₁, -S(O)R₁₁, S(O)₂R₁₁, -CN, haloalquilo, haloalcoxilo, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R_{11'}, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₁S(O)₂NR_{11'}R_{11''} y C(CH₃)₂OR₁₁;

15

adicionalmente, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R₁, si está sustituido, también puede estar sustituido con



u =O;

en donde el alquilo, alquenilo o alquinilo en R₁, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OR₁₁, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxilo, -SR₁₁, -S(O)R₁₁, y -S(O)₂R₁₁;

en donde R₁₁, R_{11'} y R_{11''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido;

y en donde R_{11'''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización de la invención el compuesto de fórmula general (I), R₂ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido;

en donde dicho cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₁₂, -OR₁₂, -NO₂, -NR₁₂R_{12'''}, -NR₁₂C(O)R_{12'}, -NR₁₂S(O)₂R_{12'}, -S(O)₂NR₁₂R_{12'}, -NR₁₂C(O)NR_{12''}R_{12''}, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, -CN, haloalquilo, haloalcoxilo, -C(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R_{12'}, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₂S(O)₂NR_{12''}R_{12''} y -C(CH₃)₂OR₁₂;

adicionalmente, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R₂, si está sustituido, también puede estar sustituido con



u =O;

en donde el alquilo, alquenilo o alquinilo en R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OR₁₂, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxilo, -SR₁₂, -S(O)R₁₂ y -S(O)₂R₁₂;

en donde R₁₂, R_{12'} y R_{12''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido;

y en donde R_{12'''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización de la invención el compuesto de fórmula general (I),

el alquilo, alquenilo o alquinilo, distintos de los definidos en R_{1'} o R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OR₁₃, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxilo, -SR₁₃, -S(O)R₁₃ y -S(O)₂R₁₃;

en donde R₁₃ y R_{13'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido y alquinilo C₂₋₆ 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización de la invención el compuesto de fórmula general (I),

el arilo, heterociclilo o cicloalquilo distintos de los definidos en R_{1'} o R₂, si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₁₄, -OR₁₄, -NO₂, -NR₁₄R_{14'''}, NR₁₄C(O)R_{14'}, -NR₁₄S(O)₂R_{14'}, -S(O)₂NR₁₄R_{14'}, -NR₁₄C(O)NR_{14''}R_{14''}, -SR₁₄, -S(O)R₁₄, S(O)₂R₁₄, -CN, haloalquilo, haloalcoxilo, -C(O)OR₁₄, -C(O)NR₁₄R_{14'}, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₄S(O)₂NR_{14''}R_{14''} y C(CH₃)₂OR₁₄;

adicionalmente, en donde el cicloalquilo o heterociclilo no aromático, distintos de los definidos en R_{1'} o R₂, si está sustituido, también puede estar sustituido con



u =O;

5 en donde R₁₄, R_{14'} y R_{14''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido, arilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido y heterociclilo no sustituido;
y en donde R_{14'''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

15 En una realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I) y en relación con R_{1'} de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

el cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_{1'} si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₁₁, -OR₁₁, -NO₂, -NR₁₁R_{11'''}, NR₁₁C(O)R_{11'}, -NR₁₁S(O)₂R_{11'}, -S(O)₂NR₁₁R_{11'}, -NR₁₁C(O)NR_{11'}R_{11''}, -SR₁₁, -S(O)R₁₁, S(O)₂R₁₁, -CN, haloalquilo, haloalcoxilo, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R_{11'}, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₁S(O)₂NR_{11'}R_{11''} y C(CH₃)₂OR₁₁;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I) y en relación con R_{1'} de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

30 el cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_{1'} si está sustituido, está sustituido con -CF₃
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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

35 En una realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I) y en relación con R_{1'} de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R_{1'} si está sustituido, también puede estar sustituido con



40 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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I) y en relación con R_{1'} de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

50 el alquilo, alquenilo o alquinilo en R_{1'} si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OR₁₁, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxilo, -SR₁₁, -S(O)R₁₁ y -S(O)₂R₁₁;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

55 En una realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I) y en relación con R₂ de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

60 el cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R₂ si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₁₂, -OR₁₂, -NO₂, -NR₁₂R_{12'''}, -NR₁₂C(O)R_{12'}, -NR₁₂S(O)₂R_{12'}, -S(O)₂NR₁₂R_{12'}, -NR₁₂C(O)NR_{12'}R_{12''}, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, -CN, haloalquilo, haloalcoxilo, -C(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R_{12'}, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₂S(O)₂NR_{12'}R_{12''} y -C(CH₃)₂OR₁₂;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

5 En una realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I) y en relación con R_2 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre flúor, cloro, -metoxi, -CN, $-CF_3$ y $-OCF_3$;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

15 En una realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I) y en relación con R_2 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el cicloalquilo o heterociclilo no aromático en R_2 , si está sustituido, también puede estar sustituido con



20 $u = O$;
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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I) y en relación con R_2 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo, alquenilo o alquinilo en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{12}$, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxilo, SR_{12} , $-S(O)R_{12}$ y $-S(O)_2R_{12}$;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

35 En una realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I) y en relación con R_2 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo, alquenilo o alquinilo en R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OH, flúor y $-CF_3$;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

45 En una realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I) y en relación con alquilos distintos de los definidos en $R_{1'}$ o R_2 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención, el alquilo, alquenilo o alquinilo, distintos de los definidos en $R_{1'}$ o R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{13}$, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxilo, $-SR_{13}$, $-S(O)R_{13}$ y $-S(O)_2R_{13}$;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

55 En una realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I) y en relación con el cicloalquilo, arilo o heterociclilo distintos de los definidos en $R_{1'}$ o R_2 de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

el arilo, heterociclilo o cicloalquilo distintos de los definidos en $R_{1'}$ o R_2 , si está sustituido, está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, haloalcoxilo, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NR_{14}R_{14'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{14}S(O)_2NR_{14}R_{14''}$ y $-C(CH_3)_2OR_{14}$;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

correspondientes.

En una realización preferida del compuesto según la invención de fórmula general (I) y en relación con el cicloalquilo, arilo o heterociclilo distintos de los definidos en R₁' o R₂ de cualquiera de las realizaciones de la presente invención,

el cicloalquilo o heterociclilo no aromático, distintos de los definidos en R₁' o R₂, si está sustituido, también puede estar sustituido con



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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización del compuesto según la invención de fórmula general (I), el halógeno es flúor, cloro, yodo o bromo, preferentemente flúor o cloro;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En una realización del compuesto según la invención de fórmula general (I), el haloalquilo es -CF₃;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

En otra realización del compuesto según la invención de fórmula general (I), el haloalcoxilo es -OCF₃;

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

Debido a que esta invención tiene por objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos relacionados químicamente que actúen como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor de opioides μ , es una realización muy preferida aquella en la que se seleccionan los compuestos que actúan como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor de opioides μ , y especialmente los compuestos con una unión expresada como K_i que sea preferentemente < 1000 nM para ambos receptores, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.

En lo sucesivo, se usa la frase "compuesto de la invención". Esto ha de entenderse como cualquier compuesto según la invención tal como se ha descrito anteriormente según la fórmula general (I), (I-a), (I-b), (I'), (I²), (I³), (I⁴), (I⁵), (I⁶), (I⁷), (I⁸), (I⁹), (I¹⁰), (I¹¹), (I¹²), (I^{4a}) o (I^{4b}).

Los compuestos de la invención representados por la fórmula (I) anteriormente descrita pueden incluir enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E). Los enantiómeros, diastereoisómeros o isómeros individuales y sus mezclas se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

En general, los procedimientos se describen más adelante en la parte experimental. Los materiales de partida pueden adquirirse de proveedores comerciales o pueden prepararse mediante métodos convencionales.

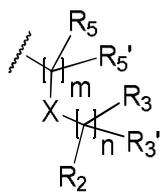
Un aspecto preferido de la invención también es un procedimiento para producir un compuesto según la fórmula (I), siguiendo el esquema 1.

Un aspecto preferido de la invención es un procedimiento para la producción de un compuesto según la fórmula (I), en donde R₁, R₁', R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₄'', R₅, R₅', R₆, R₆', m, n, p, q, X, Y y W son tal como se definen en la descripción, siguiendo el esquema 1.

A efectos de claridad, la expresión "un compuesto según la fórmula (I), en donde R₁, etc. son tal como se definen en

la descripción" se referirá (igual que la expresión "un compuesto de fórmula (I) tal como se define, por ejemplo, en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10" que se encuentra en las reivindicaciones) a "un compuesto según la fórmula (I)", en donde se aplican las definiciones de los sustituyentes respectivos R₁ etc. (también de las reivindicaciones citadas). Además, sin embargo esto también significaría (especialmente con respecto a las

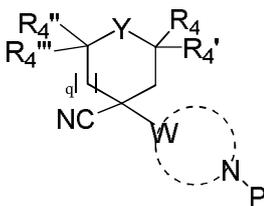
- 5 reivindicaciones) que también serían aplicables una o más exenciones definidas en la descripción (o usadas en cualquiera de las reivindicaciones citadas como por ejemplo reivindicación 1) para definir el compuesto respectivo. Por tanto, también se usaría una exención que se encuentra, por ejemplo, en la reivindicación 1 para definir el compuesto "de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10".
- 10 En todos los procedimientos y usos descritos a continuación y en el esquema 1, los valores de R₁, R₁', R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₄'', R₄'', R₅, R₅', R₆, R₆', m, n, p, q, X, Y y W son tal como se definen en la descripción, L es un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, Z es cloro o bromo, M es



- 15 y PG es un grupo protector, tal como bencilo y *tert*-butoxicarbonilo.

Una realización preferida de la invención es un procedimiento para la producción de un compuesto según la fórmula (I), en donde

- 20 a) cuando R₁ es -C(O)R₁, dicho procedimiento comprende tratar un compuesto de fórmula IIb



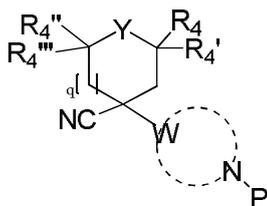
IIb (P = M)

- 25 con una sal de litio generada a partir de compuestos de fórmula general IIIa



30 con un reactivo de organolitio, e hidrolizar el compuesto intermedio de imina obtenido para dar un compuesto de cetona de fórmula I en presencia de un ácido inorgánico acuoso,

- 35 b) cuando R₁ es -C(R₆R₆)_pR₁, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar compuestos de fórmula general IIb



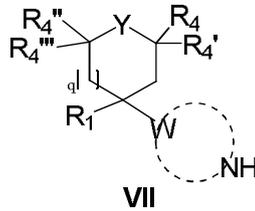
IIb (P = M)

con reactivos de Grignard de fórmula IIIb

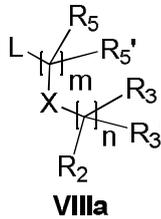


o

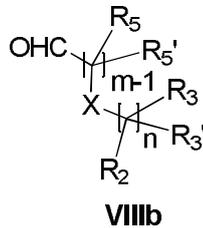
5 c) dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general VII



10 con un compuesto de fórmula general VIIIa a través de una reacción de alquilación en presencia de una base inorgánica u orgánica

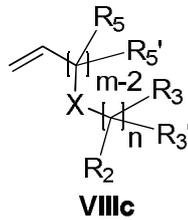


15 o con un compuesto de fórmula general VIIIb a través de una reacción de aminación reductora en presencia de un agente reductor



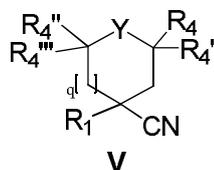
o

20 con un compuesto de fórmula general VIIIc a través de una reacción de condensación

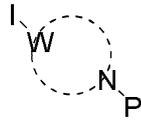


o

25 d) cuando W es carbono, dicho procedimiento comprende la alquilación reductora de un cianoderivado de fórmula V



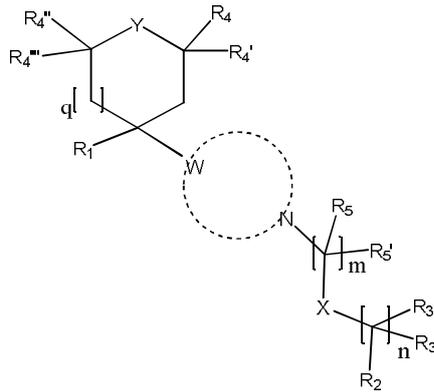
30 con un compuesto de fórmula VIb



VIb (P = M)

En presencia de naftalenuro de litio.

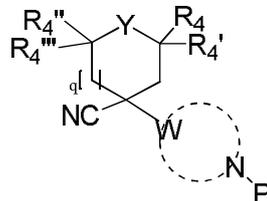
- 5 En una realización particular, se trata de un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) cuando R_1 es $-C(O)R_{1'}$,



10

(I)

dicho procedimiento comprende tratar un compuesto de fórmula IIb



15

IIb (P = M)

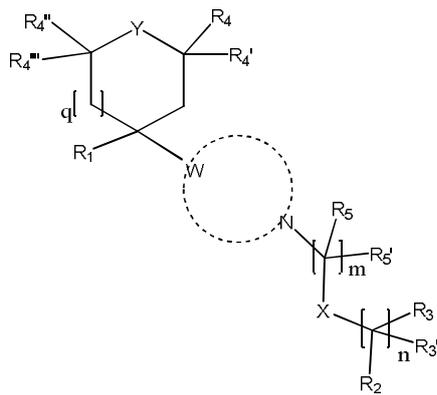
con una sal de litio generada a partir de compuestos de fórmula general IIIa



20

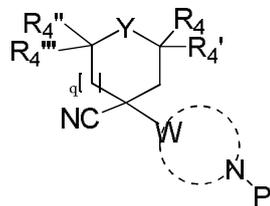
con un reactivo de organolitio, e hidrolizar el compuesto intermedio de imina obtenido para dar un compuesto de cetona de fórmula I en presencia de un ácido inorgánico acuoso.

- 25 En una realización particular, se trata de un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) cuando R_1 es $-C(R_6R_6')_pR_{1'}$,



(I)

5 dicho procedimiento comprende hacer reaccionar compuestos de fórmula general IIb



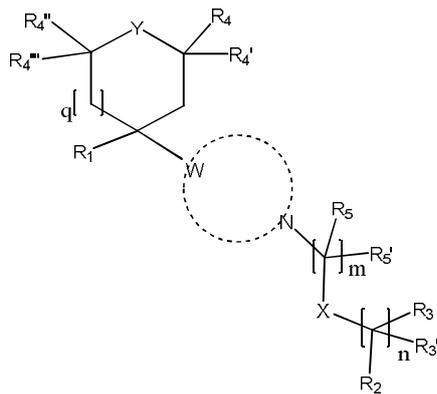
IIb (P = M)

con reactivos de Grignard de fórmula IIIb

10



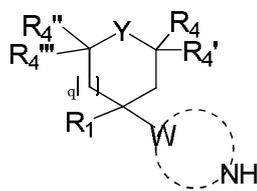
En una realización particular se encuentra un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I),



15

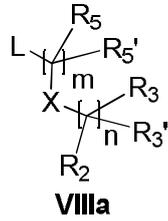
(I)

dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general VII



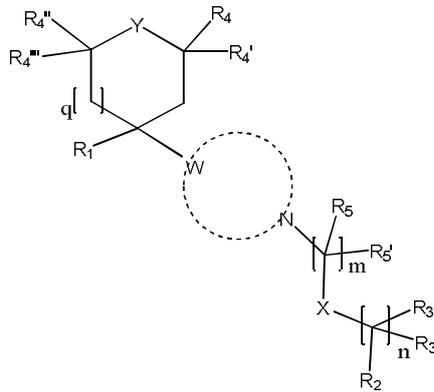
VII

con un compuesto de fórmula general VIIIa a través de una reacción de alquilación en presencia de una base inorgánica u orgánica



5

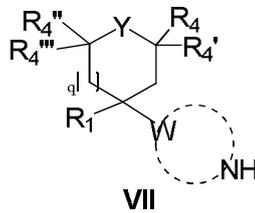
En una realización particular se encuentra un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I),



10

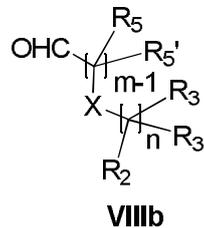
(I)

dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general VII



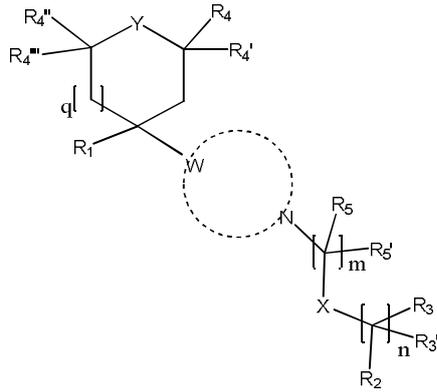
15

con un compuesto de fórmula general VIIIb a través de una reacción de aminación reductora en presencia de un agente reductor



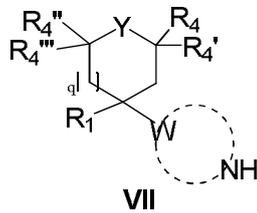
20

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



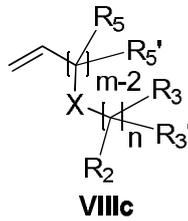
(I)

5 dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general VII



VII

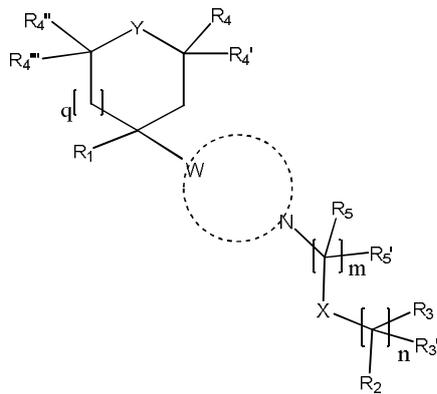
10 con un compuesto de fórmula general VIIIc a través de una reacción de condensación



VIIIc

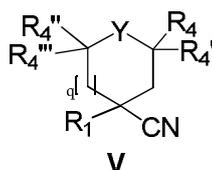
En una realización particular, se trata de un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) cuando W es carbono,

15

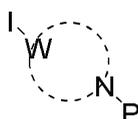


(I)

20 dicho procedimiento comprende la alquilación reductora de un cianoderivado de fórmula V



con un compuesto de fórmula VIb

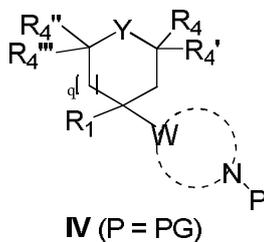


VIb (P = M)

5

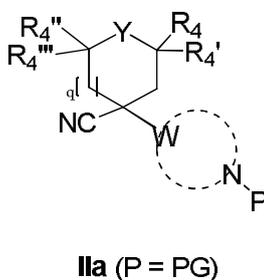
En presencia de naftaleno de litio.

10 En una realización particular, se trata de un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (IV) cuando R₁ es -C(O)R₁,



dicho procedimiento comprende tratar un compuesto de fórmula IIa

15



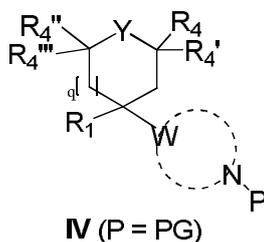
con una sal de litio generada a partir de compuestos de fórmula general IIIa



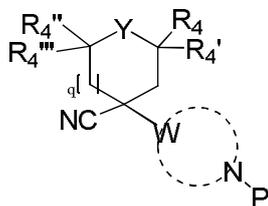
20

con alquil-litio, especialmente n-butil-litio (nBuLi) e hidrolizar el compuesto intermedio de imina obtenido para dar un compuesto de cetona de fórmula I en presencia de un ácido inorgánico acuoso.

25 En una realización particular se trata de un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (IV) cuando R₁ es -C(R₆R₆)_pR₁,



dicho procedimiento comprende hacer reaccionar compuestos de fórmula general IIa

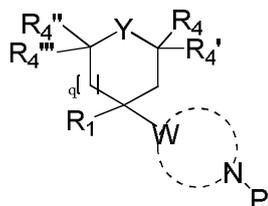


IIa (P = PG)

5 con reactivos de Grignard de fórmula IIIb

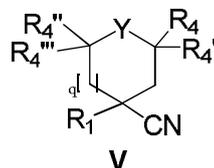


10 En una realización particular, se trata de un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (IV) cuando W es carbono,



IV (P = PG)

15 dicho procedimiento comprende la alquilación reductora de un cianoderivado de fórmula V



V

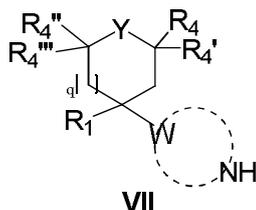
20 con un compuesto de fórmula VIa



VIa (P = PG)

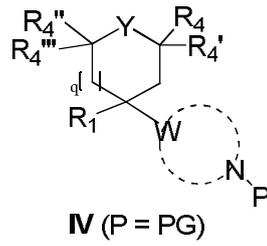
En presencia de naftaleno de litio.

25 En una realización particular, se trata de un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (VII)



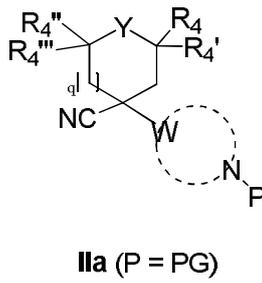
VII

30 dicho procedimiento comprende la desprotección de un compuesto de fórmula IV

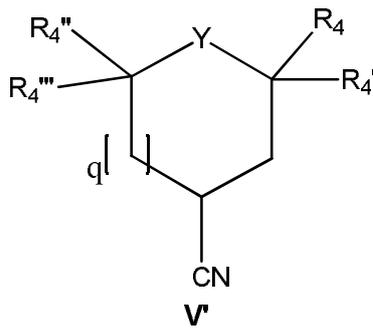


En una realización particular, se trata de un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (IIa), preferentemente en donde W es carbono,

5

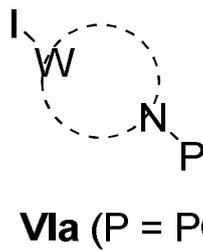


dicho procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula V'



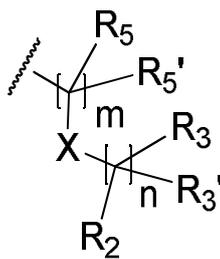
10

con un compuesto de fórmula VIa



15

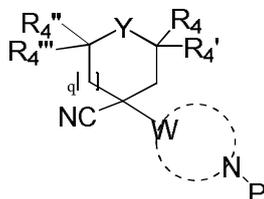
en presencia de una base, preferentemente diisopropilamida de litio, en donde M es



20 R₁, R₁', R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₄'', R₄'', R₅, R₅', R₆, R₆', m, n, p, q, X e Y son como se define en las reivindicaciones

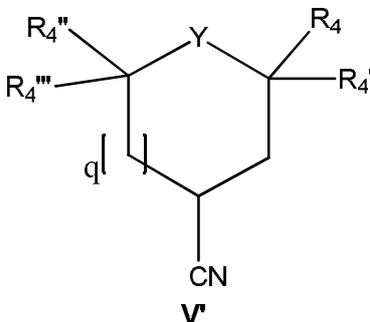
previas, L es un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, Z es cloro o bromo, y PG es un grupo protector.

5 En una realización particular se trata de un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (IIb), preferentemente en donde W es carbono,



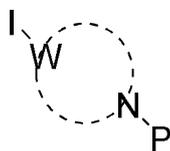
IIb (P = M)

10 dicho procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula V'



V'

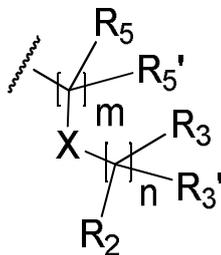
con un compuesto de fórmula VIb



VIb (P = M)

15

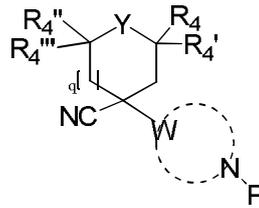
en presencia de una base, preferentemente diisopropilamida de litio, en donde M es



20

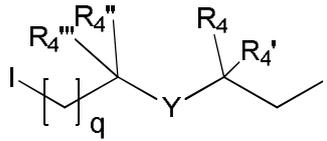
R₁, R₁', R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₄'', R₄'', R₅, R₅', R₆, R₆', m, n, p, q, X e Y son como se define en las reivindicaciones previas, L es un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, Z es cloro o bromo, y PG es un grupo protector.

25 En una realización particular se trata de un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (IIa), en donde W es carbono,



IIa (P = PG)

dicho procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula IX



IX

5

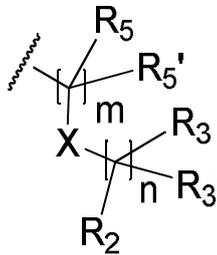
con un compuesto de fórmula Xa



Xa (P=PG)

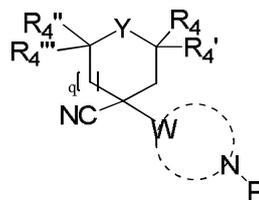
10

en presencia de una base, preferentemente diisopropilamida de litio, en donde M es



15 R₁, R₁', R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₄'', R₄''', R₅, R₅', R₆, R₆', m, n, p, q, X e Y son como se define en las reivindicaciones previas, L es un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, Z es cloro o bromo, y PG es un grupo protector.

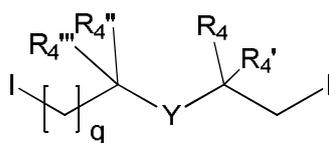
20 En una realización particular se trata de un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (IIb), preferentemente en donde W es carbono,



IIb (P = M)

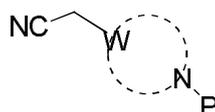
dicho procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula IX

25



IX

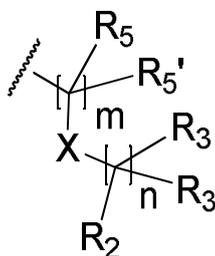
con un compuesto de fórmula Xb



Xb (P=M)

5

en presencia de una base, preferentemente diisopropilamida de litio, en donde M es

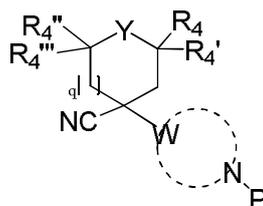


10

R₁, R₁', R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₄'', R₄'', R₅, R₅', R₆, R₆', m, n, p, q, X e Y son como se define en las reivindicaciones previas, L es un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, Z es cloro o bromo, y PG es un grupo protector.

15

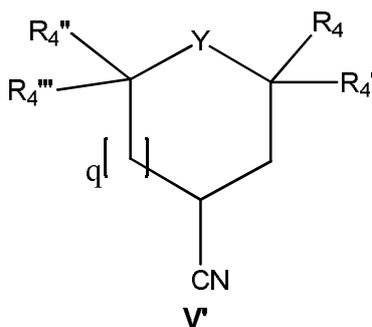
En una realización particular se trata de un procedimiento para la preparación de compuesto de fórmula (I), preferentemente en donde W es carbono, y en donde dicho compuesto de fórmula (I) se hace a partir del intermediario (IIa)



IIa (P = PG)

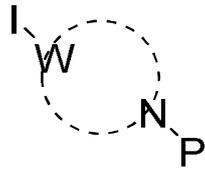
20

obtenido de la reacción de un compuesto de fórmula V'



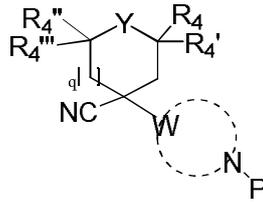
V'

25 con un compuesto de fórmula VIa



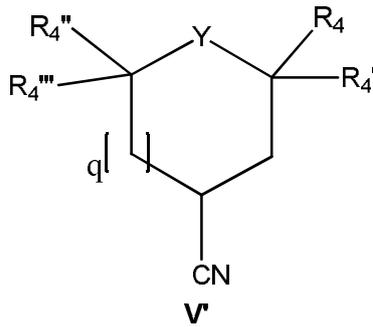
Vla (P = PG)

5 en presencia de una base, preferentemente diisopropilamida de litio, o en donde dicho compuesto de fórmula (I) se hace a partir del intermediario (IIb)

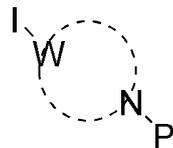


IIb (P = M)

10 obtenido de la reacción de un compuesto de fórmula V'

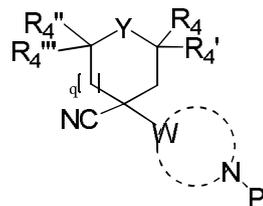


con un compuesto de fórmula VIb



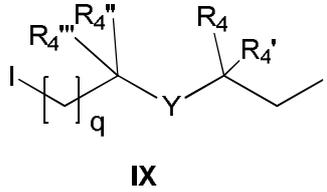
VIb (P = M)

15 en presencia de una base, preferentemente diisopropilamida de litio, o en donde dicho compuesto de fórmula (I) se hace a partir del intermediario (IIa)



IIa (P = PG)

obtenido de la reacción de un compuesto de fórmula IX

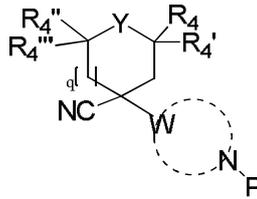


5 con un compuesto de fórmula Xa



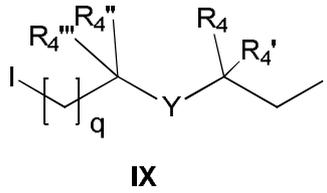
10 **Xa (P=PG),**

en presencia de una base, preferentemente diisopropilamida de litio, o en donde dicho compuesto de fórmula (I) se hace a partir del intermediario (IIb)



15 **IIb (P = M)**

obtenido de la reacción de un compuesto de fórmula IX

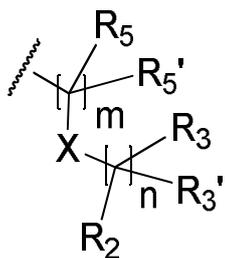


20 con un compuesto de fórmula Xb



25 **Xb (P=M)**

en presencia de una base, preferentemente diisopropilamida de litio, en donde M es



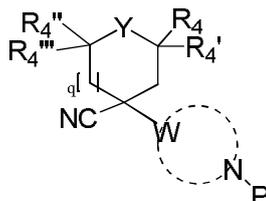
R₁, R₁', R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₄'', R₄'', R₅, R₅', R₆, R₆', m, n, p, q, X e Y son como se define en las reivindicaciones previas, L es un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, Z es cloro o bromo, y PG es un grupo protector.

5 Las ventajas de usar los procedimientos mejorados que emplean los intermediarios V' o IX en lugar de V son:

- la síntesis de los intermediarios IIa y IIb se lleva a cabo en una etapa en lugar de cuatro.
- todos los posibles diastereoisómeros se preparan fácilmente.

10

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



IIa (P = PG)

IIb (P = M)

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

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



20

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

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

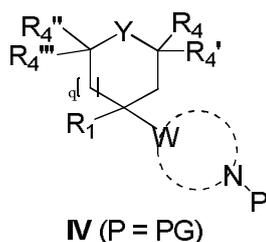
25



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

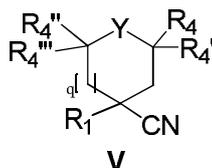
En otra realización particular, se usa un compuesto de fórmula (IV),

30



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

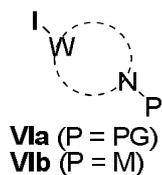
35 En otra realización particular, se usa un compuesto de fórmula (V),



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

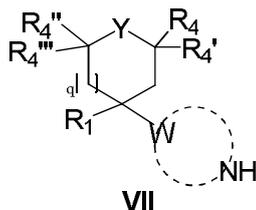
40

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



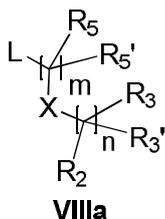
para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

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



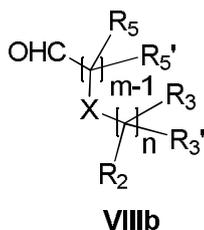
para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

- 10 En otra realización particular, se usa un compuesto de fórmula (VIIIa),



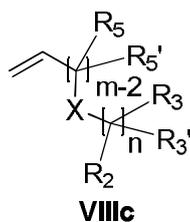
- 15 para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

En otra realización particular, se usa un compuesto de fórmula (VIIIb),



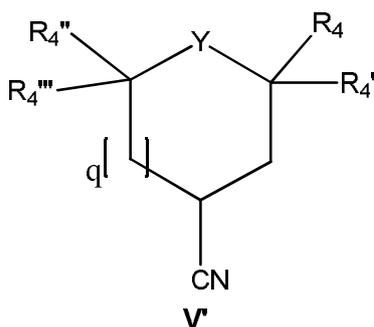
- 20 para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

En otra realización particular, se usa un compuesto de fórmula (VIIIc),



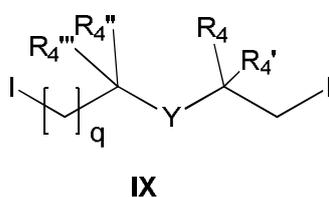
- 25 para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

En otra realización particular, un compuesto de fórmula (V'),



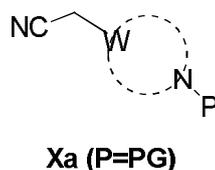
se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

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



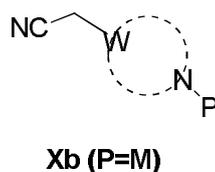
se usa para la preparación de un compuesto de fórmula (I).

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



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

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



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

Los productos de reacción obtenidos pueden purificarse, si se desea, mediante métodos convencionales, tales como cristalización y cromatografía. Cuando los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la invención producen mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si hay centros quirales, los compuestos pueden prepararse en forma racémica o pueden prepararse los enantiómeros individuales o bien mediante síntesis enantioespecífica o bien mediante resolución.

30 Una forma farmacéuticamente aceptable preferida de un compuesto de la invención es la forma cristalina, incluida tal forma en una composición farmacéutica. En el caso de las sales y también los solvatos de los compuestos de la invención, los restos de disolvente e iónicos adicionales también deben ser no tóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas, se pretende que la invención abarque todas estas formas.

35 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la invención tal como se ha descrito anteriormente según la fórmula general I, o uno de sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables, y un soporte, 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 soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, para su administración a un paciente.

- 5 Los 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.

- 10 En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas se encuentran en forma oral, o bien sólida o bien líquida. Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o disoluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, sirope, goma arábiga, gelatina, sorbitol, goma de tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para formación de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

- 20 Las composiciones orales sólidas pueden prepararse mediante métodos convencionales de combinación, carga o formación de comprimidos. Pueden usarse operaciones de combinación repetidas para distribuir el principio activo por todas aquellas composiciones que emplean grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse por ejemplo mediante granulación en húmedo o en seco y opcionalmente pueden recubrirse según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

- 25 Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para la administración parenteral, tales como disoluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles en la forma farmacéutica unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados, tales como agentes de carga, agentes de tamponamiento o tensioactivos.

- 30 Se prepararán las formulaciones mencionadas usando métodos habituales tales como aquéllos descritos o a los que se hace referencia en las Farmacopeas Española y Estadounidense y textos de referencia similares.

- 35 La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser mediante cualquier método adecuado, tal como infusión intravenosa, preparaciones 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.

- 40 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 esté tratándose y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos activos se administrarán normalmente una o más veces al día por ejemplo 1, 2, 3 o 4 veces al día, con dosis diarias totales típicas en el intervalo de desde 0,1 hasta 1000 mg/kg/día.

- 45 Los compuestos y las composiciones de esta invención pueden usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia combinada. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o pueden proporcionarse como una composición independiente que puede administrarse al mismo tiempo o en un momento diferente.

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 fabricación de un medicamento.

- 50 Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de la invención tal como se ha descrito anteriormente según 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.

- 55 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del dolor.

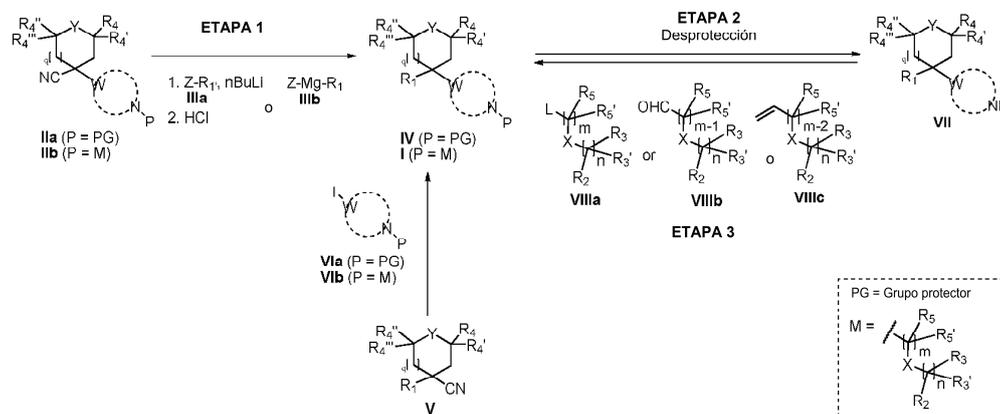
- 60 En una realización preferida, el dolor se selecciona entre dolor de moderado a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor debido al cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia, también se incluyen preferentemente la alodinia mecánica o hiperalgesia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

La presente invención se ilustra a continuación con ayuda de ejemplos. Estas representaciones se presentan únicamente a modo de ejemplo.

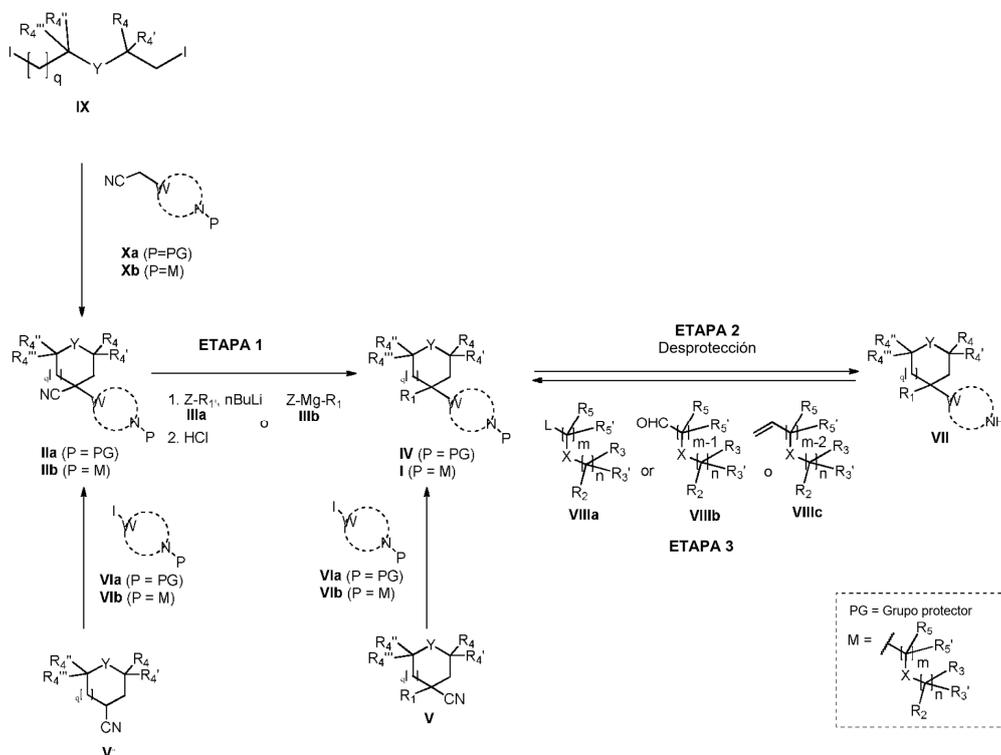
- 65 **Ejemplos:**

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

5 Se describe un procedimiento en el esquema 1 o el esquema 1' para la preparación de compuestos de fórmula general I, en donde R₁, R_{1'}, R₂, R₃, R_{3'}, R₄, R_{4'}, R_{4''}, R₅, R_{5'}, R₆, R_{6'}, m, n, p, q, W, X y Y tienen los significados definidos anteriormente.



Esquema 1



Esquema 1'

10

Cuando L es un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato y Z es cloro o bromo, M es el grupo indicado en un recuadro en el esquema 1 y PG es un grupo protector, tal como bencilo o *tert*-butoxicarbonilo.

15 Se lleva a cabo este procedimiento tal como se describe a continuación:

Etapa 1: Los compuestos de fórmula general IV o I se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general IIa o IIb, con un compuesto de fórmula IIIa o IIIb. Dependiendo del significado de R_1 , se aplicarán diferentes condiciones de reacción:

5 a) Cuando R_1 es $-\text{COR}_1$, se tratan compuestos de fórmula general IIa o IIb con una sal de litio generada *in situ* a partir de compuestos de fórmula general IIIa con $n\text{BuLi}$, en un disolvente adecuado, preferentemente en tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada comprendida entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y la temperatura ambiente, preferentemente a temperatura ambiente. En una reacción posterior, se hidroliza el compuesto intermedio de imina obtenido para dar compuestos de cetona de fórmula IV o I en presencia de un ácido inorgánico acuoso tal como HCl.

10 b) Cuando R_1 es $-\text{C}(\text{R}_6, \text{R}_6)_p-\text{R}_1$, la reacción de compuestos de fórmula general IIa o IIb con reactivos de Grignard de fórmula IIIb produce un compuesto de fórmula general IV o I. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, preferentemente en tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada comprendida entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y la temperatura ambiente.

15 Adicionalmente, pueden obtenerse compuestos de fórmula IV o I en donde W es carbono mediante alquilación reductora de cianoderivados de fórmula V con compuestos de fórmula VIa o VIb, en presencia de naftaleno de litio, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, y a una temperatura adecuada comprendida entre $-40\text{ }^\circ\text{C}$ y la temperatura ambiente.

20 Para los compuestos de fórmula general IV, en donde P es un grupo protector, son necesarias dos etapas adicionales para obtener compuestos de fórmula I:

25 Etapa 2: Se prepara un compuesto de fórmula VII mediante desprotección de un compuesto de fórmula IV. Si el grupo protector es bencilo, la desprotección se lleva a cabo en condiciones de hidrogenación, con hidrógeno a una presión comprendida entre 1 y 10 bar, en presencia de Pd, en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol, opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido acético o clorhídrico a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. Condiciones de hidrogenación alternativas implican el tratamiento con formiato de dicloroetilo como fuente de hidrógeno, en un disolvente adecuado tal como dicloroetano, a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente 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, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

30 Etapa 3: A partir de compuestos de fórmula VII desprotegidos, pueden prepararse compuestos de fórmula general I mediante reacción con reactivos adecuados, tales como aquellos de fórmula VIIIa-c, usando diferentes condiciones, dependiendo de la naturaleza del reactivo.

35 Por lo tanto:

40 La reacción de alquilación con un compuesto de fórmula VIIIa se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, diclorometano, 1,4-dioxano, etanol o dimetilformamida, preferentemente en acetonitrilo, en presencia de una base inorgánica tal como K_2CO_3 o Cs_2CO_3 , o una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina, preferentemente K_2CO_3 , a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente con calentamiento, o alternativamente, esta reacción puede llevarse a cabo en un reactor de microondas. Además, puede usarse un agente activante tal como NaI o KI.

45 La aminación reductora con un compuesto de fórmula VIIIb se lleva a cabo en presencia de un reactivo reductor, preferentemente triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado, preferentemente metanol, a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente en un reactor de microondas.

50 La reacción de condensación entre un compuesto de fórmula general VII y un compuesto de fórmula VIIIc se lleva a cabo preferentemente en un disolvente adecuado tal como etanol, isopropanol, *n*-butanol o 2-metoxietanol, preferentemente etanol, opcionalmente en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina, a una temperatura adecuada comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferentemente con calentamiento o, como alternativa, las reacciones pueden llevarse a cabo en un reactor de microondas.

55 El procedimiento descrito mediante las etapas 1 a 3 representa 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.

60 Los compuestos de fórmulas IIa, IIb, IIIa, IIIb, V, VIa, VIb, VIIIa, VIIIb y VIIIc en donde $R_1, R_1', R_2, R_3, R_3', R_4, R_4', R_4''$,

R₄^m, R₅, R₅^r, R₆, R₆^r, m, n, p, q, W, Y y X tienen los significados tal como se definieron anteriormente, están disponibles comercialmente o pueden prepararse métodos convencionales descritos en la bibliografía. Los compuestos IIa o IIb, en donde W es nitrógeno, pueden prepararse mediante la reacción de Strecker de cetonas sustituidas de manera conveniente con aminocompuestos. La preparación de compuestos IIa o IIb en donde W es carbono, implica el tratamiento de un nitrilocompuesto sustituido de manera conveniente con cetonas adecuadas en presencia de una base fuerte tal como LDA, la deshidratación del alcohol terciario resultante y la reducción final del alqueno generado. Además, los compuestos IIa o IIb, en donde W es carbono, se pueden obtener por tratamiento de derivados ciano con iodopiperidinas adecuadas en presencia de una base fuerte, preferentemente diisopropilamida de litio. Pueden prepararse cianocompuestos de fórmula V mediante la reacción de nitrilos sustituidos de manera conveniente con derivados de R₁-CN adecuados en presencia de una base fuerte.

Ejemplos

Productos intermedios y ejemplos

En los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:

ACN: Acetonitrilo
 AcOH: Ácido acético
 AcOEt: Acetato de etilo
 BINAP: 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
 Conc.: Concentrado
 CH: Ciclohexano
 DCM: Diclorometano
 DCE: 1,2-Dicloroetano
 DIPEA: *N,N*-Diisopropiletilamina
 DMF: Dimetilformamida
 DMPU: *N,N'*-dimetilpropilenurea
 DMSO: Dimetilsulfóxido
 EDC: 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
 EtOH: Etanol
 Et₂O: Dietil éter
 Ej.: Ejemplo
 h: Hora/s
 HOBt: Hidroxibenzotriazol
 HPLC: Cromatografía de líquidos de alta resolución
 INT: Producto intermedio
 LDA: Diisopropilamiduro de litio
 LiHMDS: Bis(trimetilsilil)amiduro de litio
 MeOH: Metanol
 MS: Espectrometría de masas
 Min: Minutos
 Cuant.: Cuantitativo
 Ret.: Tiempo de retención
 T.A.: Temperatura ambiente
 Sat.: Saturado
 TEA: Trietilamina
 TFA: Ácido trifluoroacético
 THF: Tetrahidrofurano
 P: Peso
 Xamphos: 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Para obtener los datos de HPLC-MS, se usaron los siguientes métodos:

A: Columna Acquity UPLC BEH C18 2,1x50 mm, 1,7 µm; caudal 0,61 ml/min; A: NH₄HCO₃ 10 mM; B: ACN; gradiente: 0,3 min en 98 % de A, 98 % de A a 5 % de A en 2,52 min, 1,02 min en 5 % de A, 5 % de A a 98 % de A en 0,34 min, 0,57 min en 98 % de A

B: Columna: Acquity BEH C18 2,1x50 mm 1,7 µm; caudal 600 µl/min; A: NH₄HCO₃ 10 mM; B: ACN; gradiente: 0,3 min en 90 % de A, 90 % de A a 5 % de A en 2,7 min, 0,7 min en 5 % de A, 5 % de A a 90 % de A en 0,1 min, 1,2 min en 90 % de A

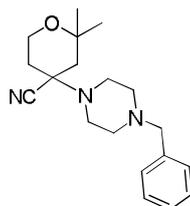
C: Columna: Gemini-NX 30 x 4,6 mm, 3 µm; caudal: 2,0 ml/min; A: NH₄HCO₃ pH 8; B: ACN; gradiente: 0,5 min en 95 % de A, 95 % de A a 0 % de A en 6,5 min, 1 min en 0 % de A; 40 °C; muestra disuelta aprox. 1 mg/ ml en NH₄HCO₃ pH 8/ recipiente

D: Columna Acquity UPLC BEH C18 2,1x50 mm, 1,7 μ m; caudal 0,61 ml/min; A: NH_4HCO_3 10 mM; B: ACN; gradiente: 0,3 min en 98 % de A, 98 % de A a 0 % de A en 2,7 min, 2 min en 0 % de A, 0 % de A a 98 % de A en 0,2 min, 0,55 min en 98 % de A

5

E: Columna Acquity UPLC BEH C18 2,1x50 mm, 1,7 μ m; caudal 0,5 ml/min; A: NH_4HCO_3 10 mM; B: ACN; gradiente: 90 % de A a 5 % de A en 4 min, 1 min en 5 % de A, 5 % de A a 90 % de A en 0,1 min, 1,9 min en 90 % de A

10 **Producto intermedio 1A. 4-(4-Bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo.**



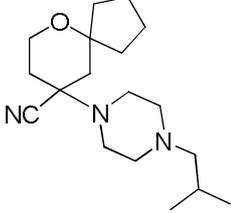
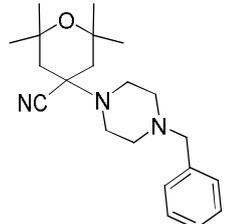
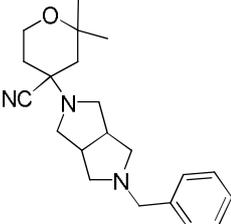
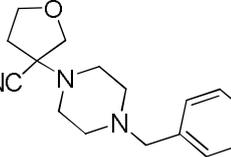
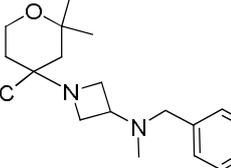
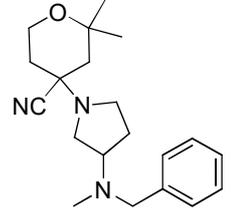
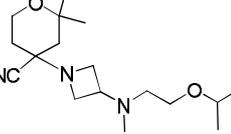
15 En un matraz de fondo redondo de 2 l, se disolvió 2,2-dimetildihidro-2H-pirano-4(3H)-ona (10,4 g, 0,08 mol) en agua (500 ml) junto con metabisulfito de sodio (7,7 g, 0,04 mol). Se permitió que agitase la mezcla a T.A. durante 1,5 h, luego se añadió bencilpiperazina (14,2 g, 0,08 mol). Se agitó la mezcla durante 2 h y se añadió cianuro de potasio (8,42 g, 0,13 mol) a la mezcla de reacción. Después de agitar a T.A. durante 2 días se filtró el sólido formado y se secó, para dar el compuesto del título como un sólido blanco (15,4 g, rendimiento del 61 %).
HPLC-MS (Método A): Ret, 1,98 min; ESI⁺-MS *m/z*, 314,1 (M+1).

20

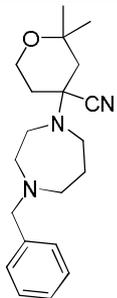
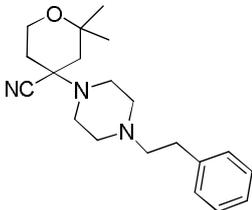
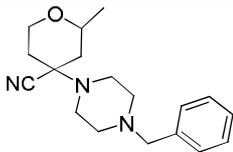
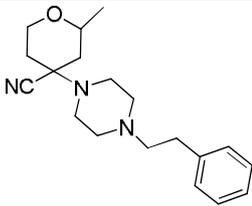
Se usó este método para la preparación de los productos intermedios 1B-O usando materiales de partida adecuados:

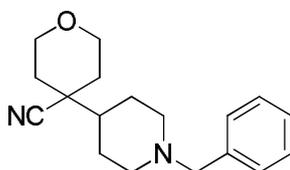
INT	Estructura	Nombre químico	Método	t_R (min)	MS (M+H)
1B		4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo	A	1,59	310,5
1C		4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo	A	1,72	186
1D		9-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-oxaespino[4,5]decano-9-carbonitrilo	A	2,21	340

(continuación)

INT	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
1E		9-(4-isobutylpiperazin-1-yl)-6-oxaspiro[4,5]decano-9-carbonitrilo	A	2,34	306
1F		1-bencil-4-(4-isociano-2,2,6,6-tetrametil tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina	A	1,3	342
1G		4-(5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-pirano-4-carbonitrilo	A	2,07	340
1H		3-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahidrofurano-3-carbonitrilo	A	1,71	272
1I		<i>N</i> -bencil-1-(4-isociano-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)- <i>N</i> -metilazetidín-3-amina	A	2,06	314
1J		4-(3-(bencil(metil)amino)pirrolidín-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-pirano-4-carbonitrilo	A	1,00	328,2
1K		1-(4-isociano-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)- <i>N</i> -(2-isopropoxietil)- <i>N</i> -metilazetidín-3-amina	A	1,76	310

(continuación)

INT	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
1L		4-(4-bencil-1,4-diazepan-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo	A	1,07	328,2
1M		2,2-dimetil-4-(4-fenetilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo	A	2,02	328
1N		4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo	A	1,89	300
1O		2-metil-4-(4-fenetilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo	A	1,88	314,2

Producto intermedio 1P. 4-(1-Bencilpiperidin-4-il)tetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo.

5

a) 4-(4-Cianotetrahidro-2H-pirano-4-il)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una disolución de tetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo (4,85 g, 43,6 mmol) en THF seco (41 ml), enfriada a -78 °C, se le añadió gota a gota una disolución de LDA (30,5 ml, 1,5 M en una mezcla de THF/etilbenceno/heptano, 45,8 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -50 °C durante 45 min y luego se enfrió a -78 °C. Se añadió una disolución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (8,69 g, 43,6 mmol) en THF seco (5,2 ml) y se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 2 h. Luego, se añadió disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH:DCM (1:9) para dar el compuesto del título (7,11 g, 53 % de rendimiento).

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

b) 4-(4-Cianotetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo.

5 A una disolución del producto obtenido en la etapa a (6,10 g, 19,7 mmol) en tolueno (71 ml), se le añadió sal interna de hidróxido de (metoxicarbonilsulfamoil)triethylamonio ("reactivo de Burgess", 7,03 g, 29,5 mmol) y se calentó la mezcla a 90 °C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego se enfrió hasta T.A. y se añadieron agua y DCM. Se sometió la fase acuosa a retroextracción con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con dilución saturada de NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad para dar el compuesto del título (6,14 g de producto en bruto, 5,75 g de peso teórico; rendimiento cuant.).
10 HPLC-MS (Método C): Ret, 3,91 min; ESI⁺-MS *m/z*, 237,1 (M+H-56).

c) 4-(4-Cianotetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

15 Se agitó una mezcla del producto en bruto obtenido en la etapa b (6,14 g de producto en bruto, 19,7 mmol) y paladio (1,23 g, al 5 % el peso sobre carbón, húmedo) en EtOH (115 ml) a T.A. Con 1 bar de H₂ durante la noche. A continuación, se separaron los sólidos por filtración sobre un lecho de celite y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH:DCM (1:9) para dar el compuesto del título (4,04 g, 70 % de rendimiento).
20 HPLC-MS (Método C): Ret, 3,79 min; ESI⁺-MS *m/z*, 239,1 (M+H-56).

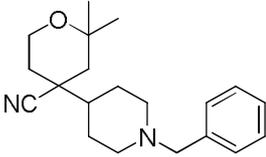
d) Trifluoroacetato de 4-(piperidin-4-il)tetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo.

25 A una disolución del producto obtenido en la etapa c (4,0 g, 13,6 mmol) en DCM (40 ml), se le añadió TFA (10,4 ml, 136 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 1 h. Se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar el compuesto del título como un producto en bruto (7,18 g, 4,19 g de peso teórico, rendimiento cuant.), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
HPLC-MS (Método C): Ret, 0,98 min (el pico corresponde al espectro de TIC, no se detectó ningún pico en el detector de UV detector a 210 nm) ESI⁺-MS *m/z*, 195,1 (M+H).

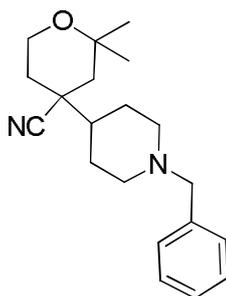
30 e) Compuesto del título.

A una disolución del producto en bruto obtenido en la etapa d (7,18 g de producto en bruto, 13,6 mmol) y benzaldehído (1,3 ml, 17,7 mmol) en THF seco (92 ml), se le añadió AcOH (1,73 ml, 30,2 mmol). Se agitó la mezcla a T.A. durante 15 min y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (7,99 g, 40,8 mmol) en porciones. Se agitó la
35 mezcla resultante a T.A. durante la noche. Luego, se añadió NH₄OH conc. (50 ml) cuidadosamente y se extrajo con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH:DCM (1:4) para dar el compuesto del título (1,75 g, 45 % de rendimiento).
40 HPLC-MS (Método C): Ret, 3,83 min; ESI⁺-MS *m/z*, 252,2 (M+H).

Se usó este método para la preparación del INT 1Q usando materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
1Q		4-(1-benzilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo	C	4,38	313,2

45 **Método alternativo para la obtención del intermediario 1Q. 4-(1-benzilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo**



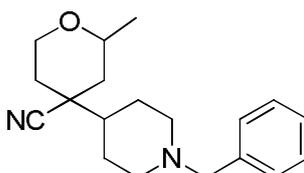
5 A una solución de 2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (800 mg, 5,7 mmol) en THF seco (15 ml) enfriada a -0 °C, se le agregó una solución de diisopropilamida de litio (2 M en THF, 4,02 ml, 8 mmol) por goteo bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Luego se enfrió nuevamente hasta 0 °C, y se agregó una solución de 1-bencil-4-iodopiperidina (1,73 g, 5,7 mmol) en THF seco (15 ml) y DMPU (3,1 ml, 25,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El solvente se evaporó, y el residuo se diluyó con agua y AcOEt, se extrajo varias veces y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃. El solvente se evaporó, y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, gradiente de DCM a DCM:MeOH(80:20) de 0 a 10 %, para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 45 % de rendimiento).

10 HPLC-MS (Método B): Retención, 2,05 min.; ESI+-MS m/z, 312,3 (M+H).

15 Este método se usó para la preparación del intermediario 1R utilizando el derivado tetrahidropirano adecuado como material inicial:

INT.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
1R		4-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo	A	2,06	299,1

Intermediario 1S. 4-(1-Bencilpiperidin-4-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (mezcla diastereomérica)



20 A una solución de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)acetonitrilo (300 mg, 1,4 mmol) en THF (40 ml), se agregó una solución de LDA (2,8 ml, 4,2 mmol, 1,5 M en THF) por goteo a 0 °C, y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 40 min. Luego, se agregó una solución de 1-iodo-2-(2-iodoetoxi)propano (500 mg, 1,47 mmol) en THF (20 ml) y DMPU (0,6 ml, 3,5 mmol) a 0 °C, y la mezcla se dejó alcanzar lentamente temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El solvente se eliminó al vacío, y el producto en bruto se extrajo con EtOAc, se lavó con NH₄Cl y con una solución de NaHCO₃. La capa orgánica se concentró al vacío, y el producto en bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyentes: ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 0/100). El compuesto del título (63 mg, rendimiento del 15 %) se aisló como una mezcla de cuatro diastereómeros (dos picos cromatográficos).

25 HPLC-MS (Método B): Diastereómeros 1: Ret., 2,07 min.; ESI+-MS m/z, 299 (M+H). Diastereómeros 2: Ret., 2,14 min.; ESI+-MS m/z, 299 (M+H).

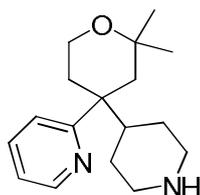
30

35 Los **Intermediarios 1T-1Y** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermediario 1A, usando materiales iniciales adecuados.

INT.	Estructura	Denominación química	¹ H RMN
1T		4-((<i>R</i>)-3-((2-isopropoxietil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-carbonitrilo	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 3,87 - 3,77 (m, 4H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 3,51 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 3,21 - 3,11 (m, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 4H), 2,72 - 2,55 (m, 8H), 2,28 (s, 6H), 2,06 - 1,90 (m, 6H), 1,83 - 1,63 (m, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,1 Hz, 12H)
1U		4-((<i>S</i>)-3-((2-isopropoxietil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-carbonitrilo	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 3,87 - 3,77 (m, 4H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 3,51 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 3,21 - 3,11 (m, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 4H), 2,72 - 2,55 (m, 8H), 2,28 (s, 6H), 2,06 - 1,90 (m, 6H), 1,83 - 1,63 (m, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,1 Hz, 12H)
1V		4-((<i>R</i>)-3-(isopentil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-carbonitrilo	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 3,87 - 3,78 (m, 4H), 3,06 (dq, J = 14,6, 7,1 Hz, 2H), 2,91 - 2,77 (m, 4H), 2,74 - 2,58 (m, 4H), 2,47 - 2,27 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,05 - 1,90 (m, 6H), 1,84 - 1,63 (m, 6H), 1,56 - 1,47 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,38 - 1,32 (m, 4H), 1,29 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 12H)
1W		4-((<i>S</i>)-3-(isopentil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-carbonitrilo	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 3,87 - 3,78 (m, 4H), 3,06 (dq, J = 14,6, 7,1 Hz, 2H), 2,91 - 2,77 (m, 4H), 2,74 - 2,58 (m, 4H), 2,47 - 2,27 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,05 - 1,90 (m, 6H), 1,84 - 1,63 (m, 6H), 1,56 - 1,47 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,38 - 1,32 (m, 4H), 1,29 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 12H)

INT.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
1X		4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-carbonitrilo	A	1,61	296
1Y		4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-carbonitrilo	A	1,97	280

Producto intermedio 2A. 2-(2,2-Dimetil-4-(piperidin-4-il)tetrahydro-2*H*-piran-4-il)piridina



a) 2,2-Dimetil-4-(piridin-2-il)tetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo.

- 5 A una disolución de 2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo (1,82 g, 13,1 mmol) y 2-cianopiridina (1,36 g, 13,1 mmol) en THF seco (9 ml), enfriada a -78 °C, se le añadió gota a gota una disolución de LiHMDS (14,4 ml, 1 M en THF, 14,4 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego, se agitó la mezcla de reacción a T.A. durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa sat. de NH₄Cl y se extrajo 3 veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de ciclohexano a EtOAc (9:1) para dar el compuesto del título (2,02 g, 71 % de rendimiento).
10 HPLC tiempo de retención (método C): 3,11 min; MS: 217,1 (M+H).

b) 4-(2,2-Dimetil-4-(piridin-2-il)tetrahidro-2H-pirano-4-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

- 15 A una disolución del producto obtenido en la etapa a (0,4 g, 1,85 mmol) en THF seco (18,5 ml), enfriada a -40 °C, se le añadió gota a gota una disolución de naftaleno de litio (11,1 ml, 0,5 M en THF, 5,55 mmol; preparado tal como se describe en *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2253) bajo una atmósfera de argón y se agitó a -40 °C durante 40 min. Se añadió una disolución de 4-yodopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,3 g, 7,4 mmol) en THF seco (5 ml) a -40 °C y se agitó la mezcla adicionalmente a -40 °C durante 1 h y luego a T.A. durante la noche. Se añadió una disolución acuosa sat. de NH₄Cl y se extrajo 3 veces con DCM. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a MeOH:DCM (1:9) y luego se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida, C₁₈, gradiente de NH₄HCO₃ acuoso (pH 8) a acetonitrilo para dar el compuesto del título
20 (190 mg, 27 % de rendimiento).
25 HPLC tiempo de retención (método A): 4,57 min; MS: 375,2 (M+H).

c) Compuesto del título.

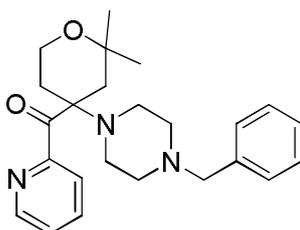
- 30 Se efectuó la desprotección de Boc siguiendo el procedimiento descrito en INT 1P, etapa d.
HPLC tiempo de retención (método A): 2,22 min; MS: 275,2 (M+H).

Se usó este método para la preparación del INT 2B usando materiales de partida adecuados:

INT	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
2B		2-(4-(piperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)piridina	C	1,75	247,1

35

Ejemplo 1. (4-(4-Bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona.



- 40 a) (4-(4-Bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanimina.

Se enfrió 2-bromopiridina (4,6 ml, 0,048 mol) en THF, bajo atmósfera de argón, hasta -78 °C y a esta temperatura se añadió n-BuLi (1,6 M, 31 ml, 0,049 mol). Se mantuvo la reacción durante 30 min a esta temperatura y se añadió una disolución de 4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-pirano-4-carbonitrilo (INT 1A, 5 g, 0,016 mol.) en THF. Se permitió que la reacción alcanzara lentamente la T.A. y se agitó durante la noche. Se extinguió la mezcla con NH₄Cl y se extrajo con éter. Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente a presión reducida después de filtración, para dar el compuesto del título en bruto como un aceite que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

HPLC-MS (Método A): Ret, 1,97 min; ESI⁺-MS m/z, 394,3 (M+1).

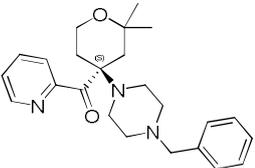
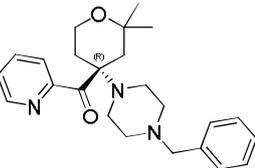
b): Compuesto del título.

Se disolvió la imina en bruto obtenida en la etapa a (6,3 g, 0,02 mol) en THF (250 ml) y se añadió HCl 3 N (aprox. 124 ml). Se agitó la reacción hasta que se logró la conversión completa en la cetona (análisis mediante HPLC). Se alcalinizó la mezcla con NaOH al 10 % y se extrajo dos veces con éter. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite marrón. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyentes CH:AcOEt, gradiente hasta 80:20 para dar el compuesto del título (4,7 g, rendimiento del 75 % a lo largo de dos etapas).

HPLC-MS (Método A): Ret, 2,29 min; ESI⁺-MS m/z, 394,3 (M+1).

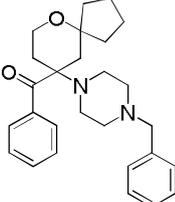
Ejemplos 2 y 3. (R) y (S) (4-(4-Bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona.

Se separaron los enantiómeros del ejemplo 1 mediante HPLC preparativa usando la columna Chiralpak AS-H, caudal de 12 ml/min A: n-heptano; B: (IPA + 0,33 % de DEA) 98/2 v/v, T.A. para dar:

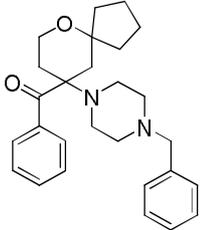
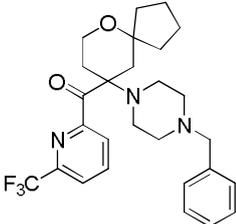
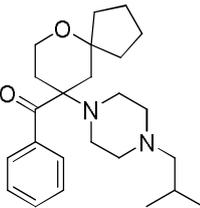
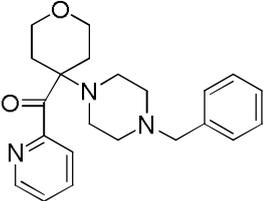
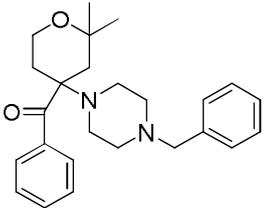
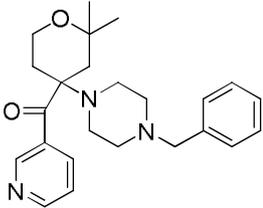
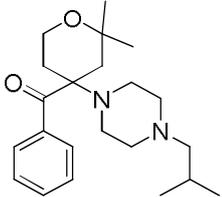
EJ	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
2		(S)-(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,29	394,3
3		(R)-(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,29	394,3

Ejemplos 4-22.

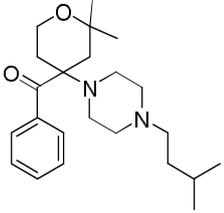
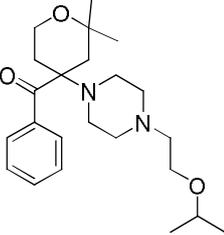
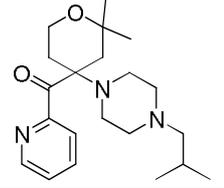
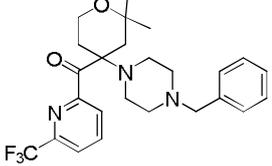
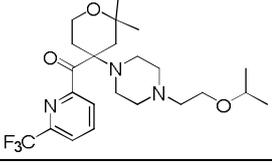
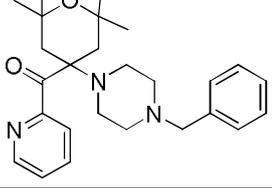
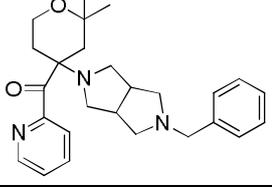
Se prepararon los ejemplos 4-22 usando el método descrito para la preparación del ejemplo 1 y usando los productos intermedios 1A-1Q correspondientes como materiales de partida:

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
4		(9-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)(fenil)metanona	A	2,74	419,3

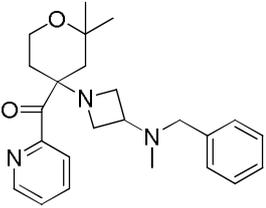
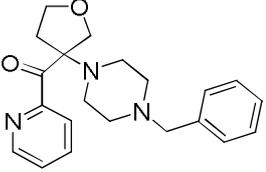
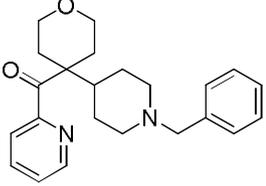
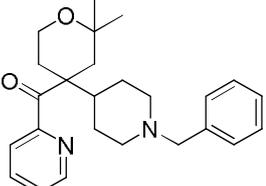
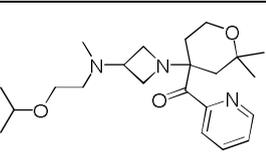
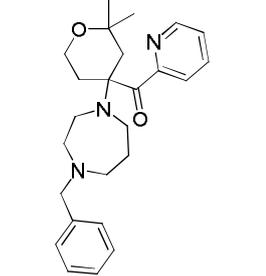
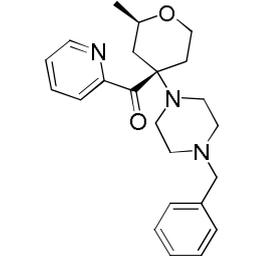
(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
5		(9-(4-benzilpiperazin-1-il)-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)(fenil)metanona	A	2,61	420,4
6		(9-(4-benzilpiperazin-1-il)-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona	A	2,82	488,2
7		(9-(4-isobutilpiperazin-1-il)-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)(fenil)metanona	A	2,88	385,3
8		(4-(4-benzilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,00	366,2
9		(4-(4-benzilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(fenil)metanona	A	2,51	393,3
10		(4-(4-benzilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-3-il)metanona	A	2,15	394,3
11		(4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(fenil)metanona	A	2,64	359,2

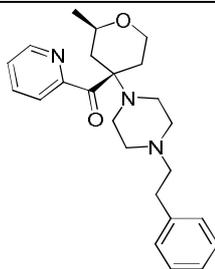
(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
12		(4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(fenil)metanona	A	2,56	373,3
13		(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(fenil)metanona	A	2,21	389,3
14		(4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,35	360,2
15		(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona	A	2,62	462,1
16		(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona	A	2,30	458,3
17		(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,66	422,2
18		(4-(5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,23	420,2

(continuación)

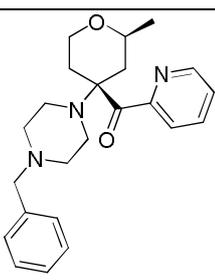
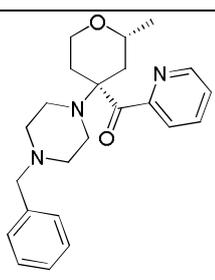
EJ	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
19		(4-(3-(benzil(metil)amino)azetidín-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,26	394,2
20		(3-(4-bencilpiperazín-1-il)tetrahidrofuran-3-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,90	352,2
21		(4-(1-bencilpiperidín-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	C	4,54	365,2
22		(4-(1-bencilpiperidín-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	C	5,03	393,2
23		(4-(3-((2-isopropoxietil)(metil)amino)azetidín-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	1,96	390,4
24		(4-(4-bencil-1,4-diazepán-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,4	408,4
25		4-(4-bencilpiperazín-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona			

(continuación)

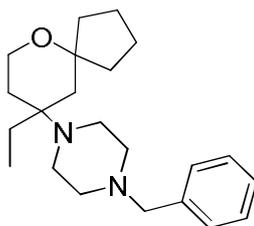
EJ	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
26		2-metil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,11	394,3

Ejemplos 27 y 28. (2*S*,4*R*) y (2*R*,4*S*) 4-(4-Bencilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona.

5 Se separaron los enantiómeros del ejemplo 25 mediante HPLC preparativa usando la columna Chiralpak IC, caudal de 12 ml/min A: n-heptano; B: (EtOH + 0,33 % de DEA) 90/10 v/v, T.A. para dar los ejemplos 27 y 28.:

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
27		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,16	380,3
28		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,16	380,3

Ejemplo 29. 1-Bencil-4-(9-etil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)piperazina.



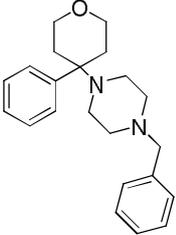
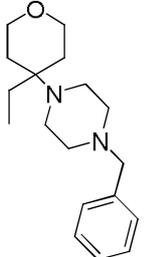
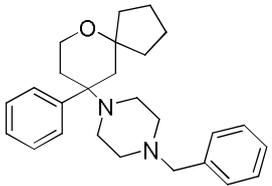
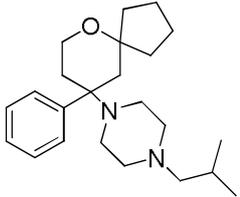
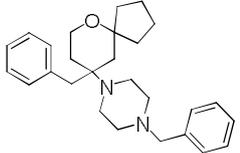
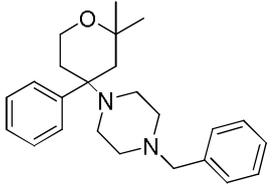
10

15

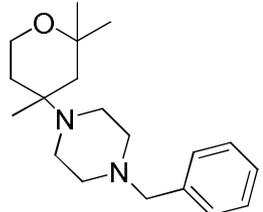
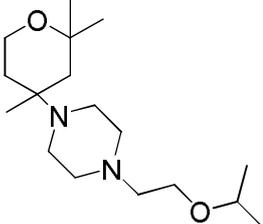
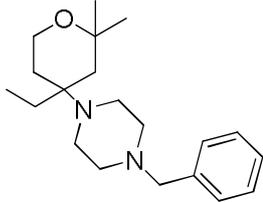
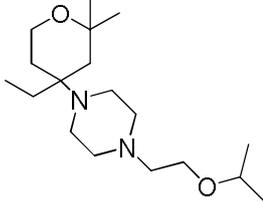
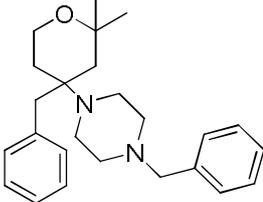
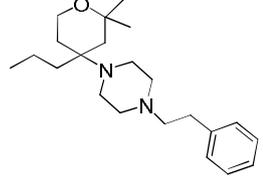
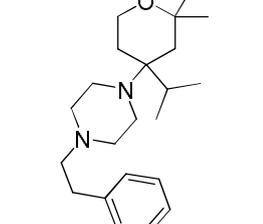
Se enfrió una disolución de 9-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-oxaespiro[4,5]decano-9-carbonitrilo (INT 1D, 70 mg, 0,206 mmol) en THF (3 ml) hasta 0 °C y se le añadió bromuro de etilmagnesio (3 M en etil éter, 206 µl, 0,619 mmol). Se permitió que se calentase la mezcla resultante y se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo atmósfera de argón. Se extinguió la reacción mediante la adición de disolución sat. de NH₄Cl. Se extrajo el producto con EtOAc y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y

se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (70 mg, rendimiento del 96 %) HPLC-MS (Método A): Ret, 2,72 min; ESI⁺-MS *m/z*, 343,3 (M+1).

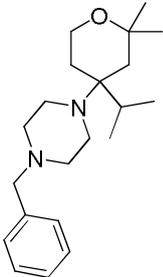
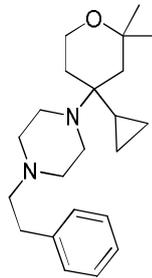
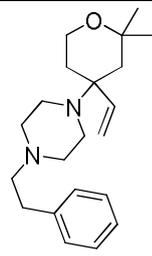
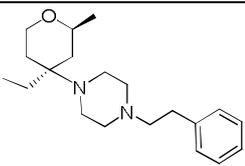
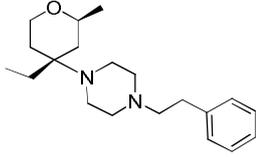
5 Se usó este método para la preparación de los ejemplos 30-47 usando los reactivos de magnesio adecuados y los productos intermedios 1 correspondientes como materiales de partida.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
30		1-bencil-4-(4-feniltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina	A	2,20	337,2
31		1-bencil-4-(4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina	A	2,10	289,2
32		1-bencil-4-(9-fenil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)piperazina	A	2,74	391,3
33		1-isobutil-4-(9-fenil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)piperazina	A	2,81	357,3
34		1-bencil-4-(9-bencil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)piperazina	A	2,87	405,3
35		1-bencil-4-(2,2-dimetil-4-feniltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina	A	2,48	365,3

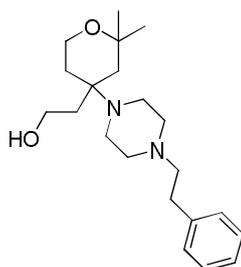
(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
36		1-bencil-4-(2,2,4-trimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina	B	2,47	303,5
37		1-(2-isopropoxietil)-4-(2,2,4-trimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina	A	1,60	299,50
38		1-bencil-4-(4-etil-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina	A	2,46	317,3
39		1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(2-isopropoxietil)piperazina	A	1,95	313
40		1-bencil-4-(4-bencil-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina	A	2,64	379,3
41		1-(2,2-dimetil-4-propiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-fenetilpiperazina	D	2,53	345,3
42		1-(4-isopropil-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-fenetilpiperazina	D	2,53	345,3

(continuación)

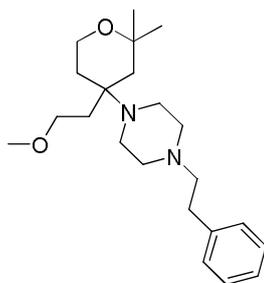
Ej.	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
43		1-bencil-4-(4-isopropil-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina	D	2,64	331,3
44		1-(4-ciclopropil-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-fenilpiperazina	D	2,42	343,3
45		1-(2,2-dimetil-4-viniltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-fenilpiperazina	D	2,09	329
46		1-(4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-fenilpiperazina	D	2,27	317,3
47		1-(4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-fenilpiperazina	D	2,09	317,3

Ejemplo 48. 2-(2,2-Dimetil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)etanol.



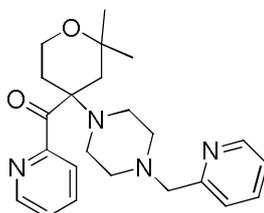
Se disolvió 1-(2,2-dimetil-4-viniltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenetilpiperazina (Ej. 45, 340 mg, 1,03 mmol) en THF (30 ml) bajo atmósfera de argón en un tubo de Schlenk. Luego, se añadió gota a gota una disolución de 9-BBN (7,76 ml, 3,1 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a T.A. Se enfrió la reacción hasta 0 °C y se añadió NaOH (al 10 %, 2 ml), seguido por una disolución de H₂O₂ (al 30 %, 1 ml) y se agitó la reacción a T.A. durante 3 h. Se extinguió la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Se secaron las fracciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente DCM:MeOH), para dar el compuesto del título (135 mg, rendimiento del 38 %).
HPLC-MS (Método E): Ret, 3,5 min; ESI+-MS m/z, 347,3 (M+1).

Ejemplo 49. 1-(4-(2-Metoxietil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenetilpiperazina.



A una disolución de 2-(2,2-dimetil-4-(4-fenetilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol (Ej. 48, 46 mg, 1,13 mmol) en DMF anhidra (1 ml), se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 17 mg, 0,4 mmol) y se agitó la suspensión a T.A. durante 20 min. Luego, se añadió Me₂SO₄ (37 µl, 0,4 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se extinguió la reacción con agua y disolución acuosa sat. de NaHCO₃ se extrajo con EtOAc y se lavó dos veces con disolución acuosa sat. de NaCl. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyentes DCM:MeOH gradiente hasta 90:10), para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (4 mg, rendimiento del 8 %).
HPLC-MS (Método D): Ret, 2,13 min; ESI+-MS m/z, 361,3 (M+1).

Ejemplo 50. (2,2-Dimetil-4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona.



a) Clorhidrato de (2,2-dimetil-4-(piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona.

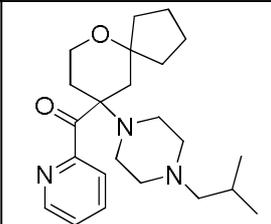
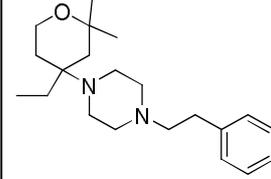
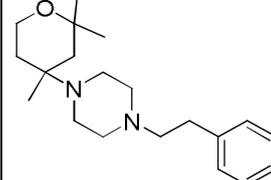
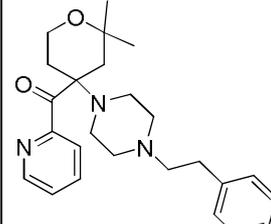
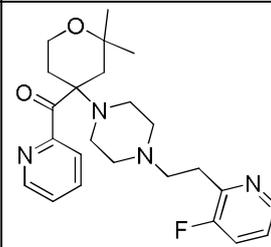
A una disolución de (4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona (Ej. 1, 1,05 g, 2,67 mmol) en DCM (75 ml), se le añadió formiato de dicloroetilo (600 µl, 5,561 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 3 h. Después de enfriar hasta T.A., se eliminaron todos los componentes volátiles a presión reducida. Luego se añadió MeOH y se calentó de nuevo la mezcla de reacción hasta reflujo durante 2 h. Después de enfriar de vuelta a T.A., se eliminó el disolvente y se lavó el sólido marrón así obtenido varias veces con éter y se secó a vacío (712 mg, rendimiento del 73 %).
HPLC-MS (Método A): Ret, 1,12 min; ESI+-MS m/z, 304,1 (M+1).

b) Compuesto del título.

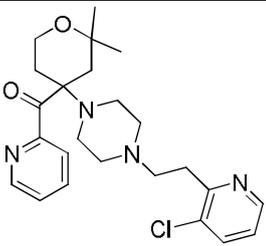
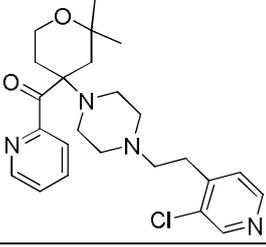
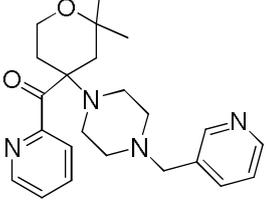
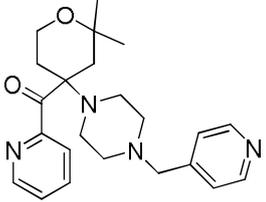
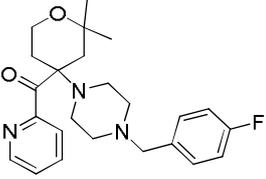
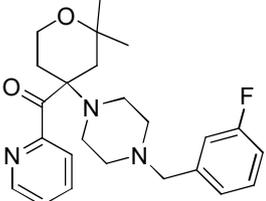
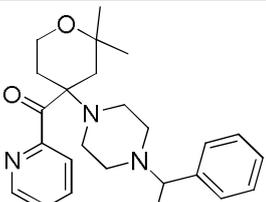
Se añadió clorhidrato de 2-(bromometil)piridina (97 mg, 0,47 mmol) a una disolución del compuesto obtenido en la etapa a (106 mg, 0,31 mmol) y K_2CO_3 (215 mg, 1,56 mmol) en ACN (8 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 65 °C durante la noche y luego se enfrió hasta T.A. Se añadieron AcOEt (10 ml) y disolución acuosa sat. de $NaHCO_3$ (10 ml) y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyentes DCM:MeOH gradiente hasta 80:20), para dar el compuesto del título como un aceite (72 mg, rendimiento del 60 %).

HPLC-MS (Método A): Ret, 1,82 min; ESI+-MS m/z, 395,2 (M+1).

Se usó este método para la preparación de los ejemplos 51-111 usando los reactivos de alquilación adecuados y los ejemplos de bencilo correspondientes o INT 2 como materiales de partida.

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
51		(9-(4-isobutylpiperazin-1-yl)-6-oxa Spiro[4,5]decan-9-yl)(piridin-2-yl)metanona	A	2,65	386,2
52		1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenilpiperazina	A	2,37	331,3
53		1-fenil-4-(2,2,4-trimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina	A	2,03	317,4
54		(2,2-dimetil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,26	408,6
55*		(4-(4-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,83	427,2

(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
56*		(4-(4-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,98	443,2
57*		(4-(4-(2-(3-cloropiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,97	443,2
58		(2,2-dimetil-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,68	395,2
59		(2,2-dimetil-4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,73	395,2
60		(4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,31	412,2
61		(4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,39	412,2
62		(2,2-dimetil-4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,43	408,2

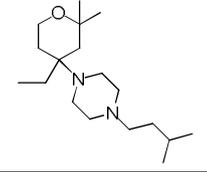
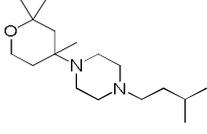
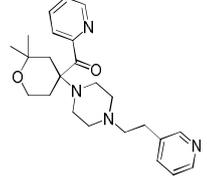
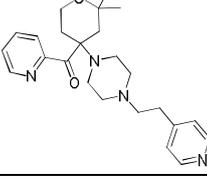
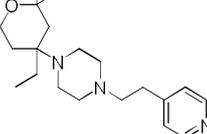
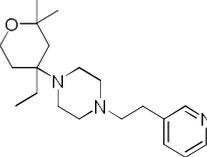
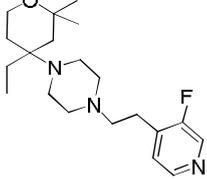
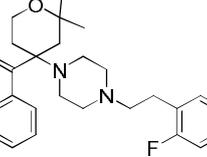
(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
63		(4-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,45	426,2
64		(4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,23	374,3
65		(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,94	390,3
66		(4-(4-(2-isobutoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,22	404,2
67		(4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,75	376,2
68		(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,59	362,2
69		(2,2-dimetil-4-(4-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,02	430,2

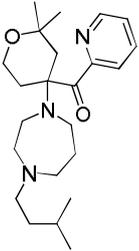
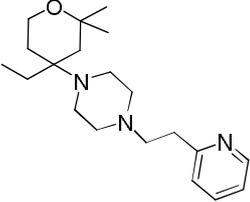
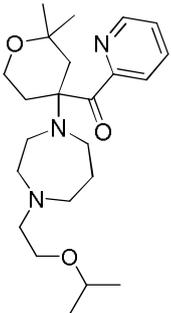
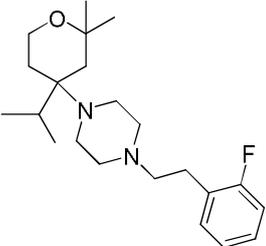
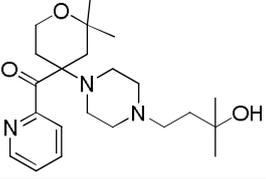
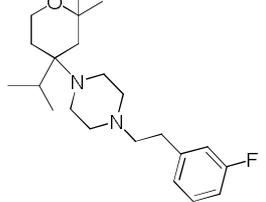
(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
70		(4-(4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,59	420,2
71		(4-(4-(3-isopropoxipropil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,97	404,4
72		(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,27	418,3
73		(4-(5-(2-isopropoxietil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,75	416,3
74		(3-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahydrofuran-3-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,86	348,3
75		2-(4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)piridina	C	3,47	361,2
76		(4-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	C	4,55	373,2
77		(4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	C	3,67	389,2

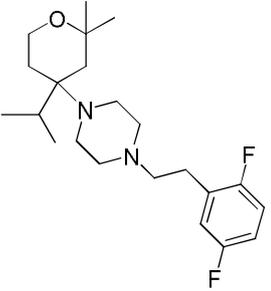
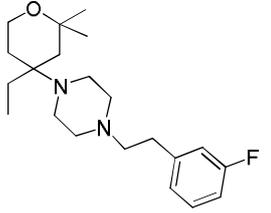
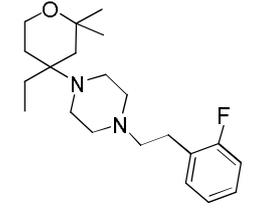
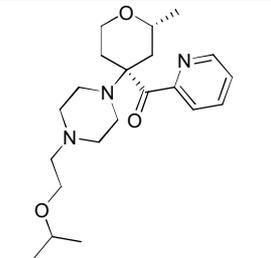
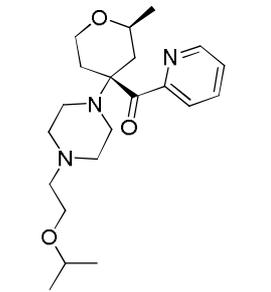
(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
78		1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-isopentilpiperazina	D	2,32	297,4
79		1-isopentil-4-(2,2,4-trimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina	D	1,88	283,3
80		(2,2-dimetil-4-(4-(2-(piridin-3-il)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	1,71	409,5
81		(2,2-dimetil-4-(4-(2-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	1,71	409,5
82		1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-4-il)etil)piperazina	D	1,77	332,3
83		1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina	D	1,76	332,3
84*		1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(3-fluoropiridin-4-il)etil)piperazina	D	1,97	350,3
85*		(4-(4-(2-(3-fluoropiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	1,87	427,3

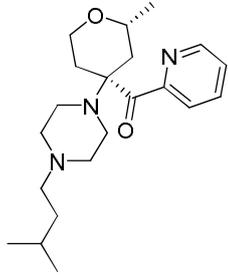
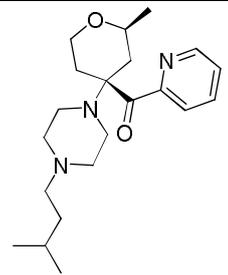
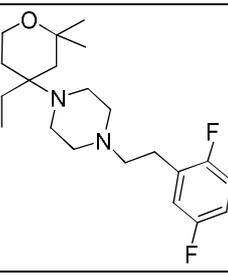
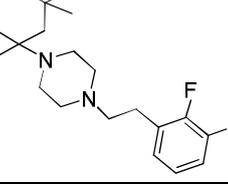
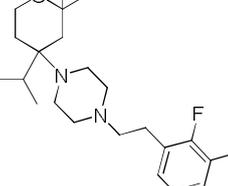
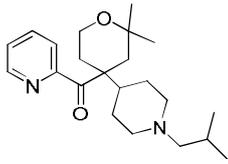
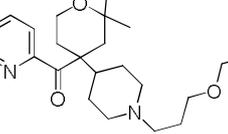
(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
86		(4-(4-isopentil-1,4-diazepan-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	1,92	388,4
87*		1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-2-il)etil)piperazina	D	1,73	332,3
88		(4-(4-(2-isopropoxietil)-1,4-diazepan-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	B	2,20	404,4
89		1-(2-fluorofenil)-4-(4-isopropil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina	D	2,60	363,4
90		(4-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	1,64	390,4
91		1-(3-fluorofenil)-4-(4-isopropil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina	D	2,57	363,3

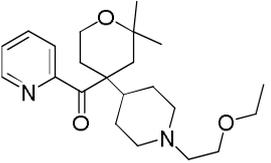
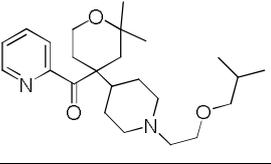
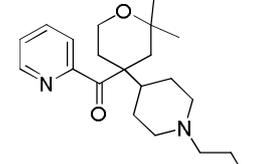
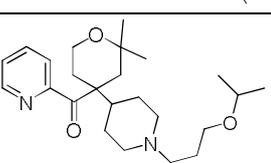
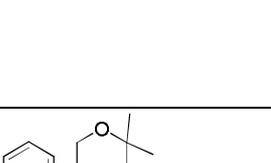
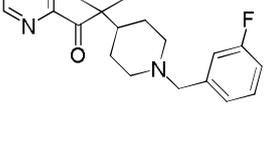
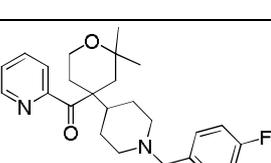
(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
92		1-(2,5-difluorofenetil)-4-(4-isopropil-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina	D	2,65	381,3
93		1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(3-fluorofenetil)piperazina	D	2,45	349,3
94		1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(2-fluorofenetil)piperazina	D	2,47	349,3
95		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il(piridin-2-il)metanona	D	1,77	376,3
96		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il(piridin-2-il)metanona	D	1,76	376,3

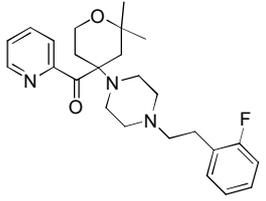
(continuación)

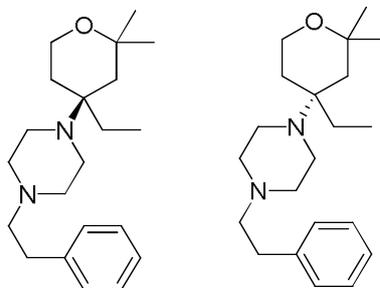
EJ	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
97		(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,12	360,3
98		(2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,09	360,3
99		1-(2,5-difluorofenetil)-4-(4-etil-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)piperazina	D	2,53	367,3
100		1-(2,3-difluorofenetil)-4-(4-etil-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)piperazina	E	4,91	367,3
101		1-(2,3-difluorofenetil)-4-(4-isopropil-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)piperazina	D	2,68	381,3
102		(4-(1-isobutilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,09	359,3
103		(4-(1-isobutilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	1,74	389,3

(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
104		(4-(1-(3-etoxiopropil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	1,77	375,2
105		(4-(1-(2-etoxietil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,22	403,3
106		(4-(1-(2-isobutoxiel)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	1,64	345,2
107		(4-(1-(3-isopropoxipropil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	1,91	403,3
108		(4-(1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,47	411,3
109		(4-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,40	411,3
110		(4-(1-(2-fluorobencil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	B	2,86	411,4

(continuación)

EJ	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
111		(4-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,34	426,3
* Se obtuvieron los Ej. 55-56-57-84-85-87 mediante la adición de reactivos de vinilo, usando EtOH y TEA a 90 °C en condiciones de irradiación de microondas.					

Ejemplos 112 y 113. (S) y (R) 1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenilpiperazina.

5

Se obtuvieron los ejemplos 112 y 113 mediante HPLC quiral preparativa a partir del ejemplo 52. Columna: Chiralpak IA; temperatura: ambiental; flujo: 13 ml/min; fase móvil: n-heptano/(EtOH + 0,33 % de DEA) 97/3 v/v.

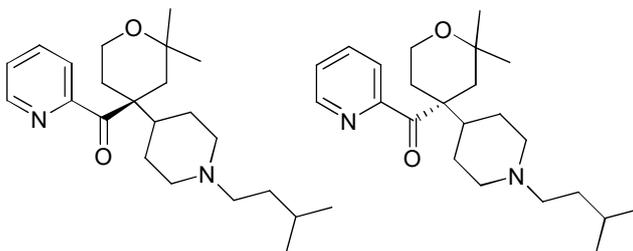
Ejemplo 112 HPLC-MS (Método D): Ret, 2,39 min; ESI+-MS m/z, 331,3 (M+1).

10

Ejemplo 113 HPLC-MS (Método D): Ret, 2,39 min; ESI+-MS m/z, 331,3 (M+1).

Ejemplos 114 y 115. (S) y (R) (4-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona.

15



Se obtuvieron los ejemplos 114 y 115 mediante HPLC quiral preparativa a partir del ejemplo 76. Columna: Chiralpak AD-H; temperatura: ambiental; flujo: 11 ml/min; fase móvil: n-heptano/(EtOH + 0,33 % de DEA) 98/2 v/v.

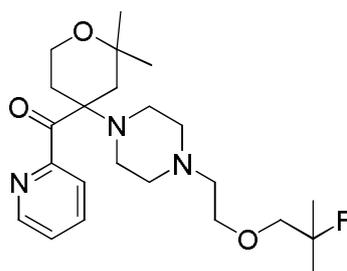
20

Ejemplo 114 HPLC-MS (Método D): Ret, 2,12 min; ESI+-MS m/z, 373,3 (M+1).

Ejemplo 115 HPLC-MS (Método D): Ret, 2,12 min; ESI+-MS m/z, 373,3 (M+1).

25

Ejemplo 116. (4-(4-(2-(2-Fluoro-2-metilpropoxi)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona.



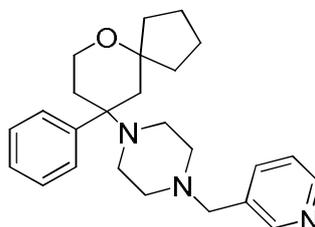
- Se añadió gota a gota Deoxo-Fluor (trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre, al 50 % en tolueno, 132 μ l) a 0 °C a una disolución de (4-(4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona (ejemplo 70, 65 mg, 0,15 mmol) en tolueno (4 ml). Se agitó la mezcla durante 1 h a 0 °C y a T.A. durante la noche. Luego, se concentró el disolvente a vacío y se repartió el residuo entre DCM y disolución de NaOH 0,1 N. se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo en bruto mediante HPLC preparativa (columna X-Bridge C18, ACN: NH₄HCO₃ 10 mM desde (2:98 hasta 95-5), flujo de 20 ml/min, T.A.) para dar el compuesto del título (14 mg, rendimiento del 17 %).
- 10 HPLC-MS (Método A): Ret, 1,99 min; ESI⁺-MS m/z, 422,2 (M+1).

Se usó este método para la preparación de ejemplo 117 usando el ejemplo 90 como material de partida. También se aisló el ejemplo 118.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
117		(4-(4-(3-fluoro-3-metilbutil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,06	392,3
118		(2,2-dimetil-4-(4-(3-metilbut-3-enil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,20	372,3

15

Ejemplo 119. 1-(9-Fenil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)-4-(piridin-3-ilmetil)piperazina.



- 20 a) 1-(9-Fenil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)piperazina.

Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el Ej. 50, etapa a, usando 1-bencil-4-(9-fenil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)piperazina (Ej. 26) como material de partida.

HPLC-MS (Método A): Ret, 1,51 min; ESI⁺-MS m/z, 301,2 (M+1).

25

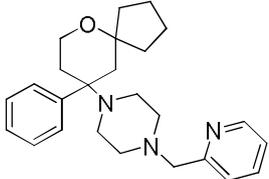
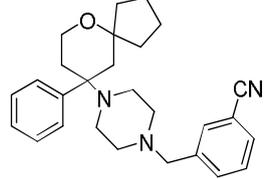
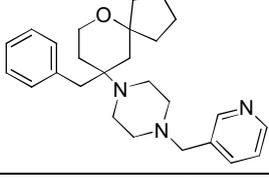
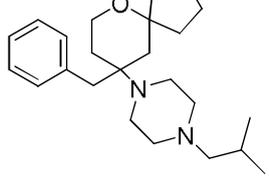
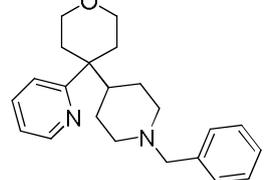
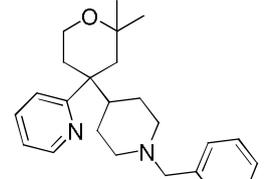
- b) Compuesto del título.

Se introdujo el compuesto obtenido en la etapa a (18 mg, 0,06 mmol) en un vial de procedimiento, bajo atmósfera de argón, y se disolvió en MeOH (2 ml). Se añadieron nicotinaldehído (19 mg, 0,18 mmol) y triacetoxiborohidruo de

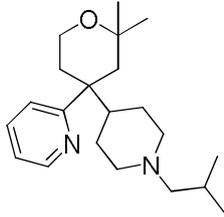
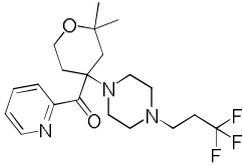
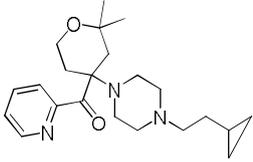
sodio (15 mg, 0,24 mmol) y se selló el vial con un septo. Se sometió la suspensión a condiciones de irradiación de microondas durante 30 min a 120 °C y luego se enfrió. Se evaporó el producto en bruto hasta sequedad y a continuación se suspendió en NaHCO₃ acuoso. Se extrajo la mezcla con DCM y se lavó con disolución acuosa sat. de NaHCO₃. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, gradiente de DCM a DCM:MeOH (70:30), para proporcionar el compuesto del título (3 mg, rendimiento del 10 %).

HPLC-MS (Método A): Ret, 2,12 min; ESI⁺-MS m/z, 392,3 (M+1).

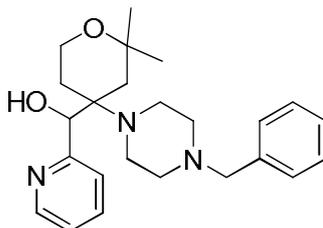
Se usó este método para la preparación de los ejemplos 120-128 usando aldehídos o cetonas adecuados y los ejemplos de bencilo correspondientes o INT 2 como materiales de partida:

Ej.	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
120		1-bencil-4-(9-fenil-6-oxaespиро[4,5]decan-9-il)piperazina	A	2,18	392,2
121		3-((4-(9-fenil-6-oxaespиро[4,5]decan-9-il)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo	A	2,65	416,3
122		1-(9-bencil-6-oxaespиро[4,5]decan-9-il)-4-(piridin-3-ilmetil)piperazina	A	2,33	404,4
123		1-(9-bencil-6-oxaespиро[4,5]decan-9-il)-4-isobutilpiperazina	A	3,02	371,4
124		2-(4-(1-bencilpiperidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)piridina	C	3,93	337,2
125		2-(4-(1-bencilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)piridina	C	4,47	365,2

(continuación)

Ej.	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
126		2-(4-(1-isobutilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)piridina	C	3,52	331,2
127		(2,2-dimetil-4-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,15	400,3
128		(4-(4-(2-ciclopropiletíl)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,16	372,3

Ejemplo 129. (4-(4-Bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanol.



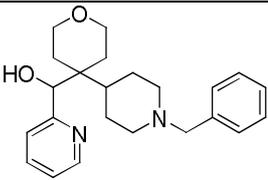
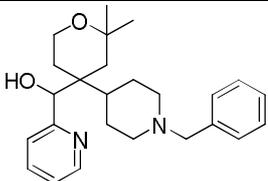
5

A una disolución de (4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona (Ej. 1, 161 mg, 0,409 mmol) en EtOH (10 ml), se le añadió tetrahidroborato de sodio (31 mg, 0,818 mmol) a 0 °C. Se agitó la reacción a T.A. durante 2 h, se extinguió con agua y se agitó a T.A. durante 2 días. Luego, se añadió DCM y se separó la fase acuosa y se extrajo varias veces con DCM. Se combinaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido (140 mg, 86 % de rendimiento). HPLC-MS (Método B): Ret, 2,19 min; ESI⁺-MS *m/z*, 396,2 (M+1).

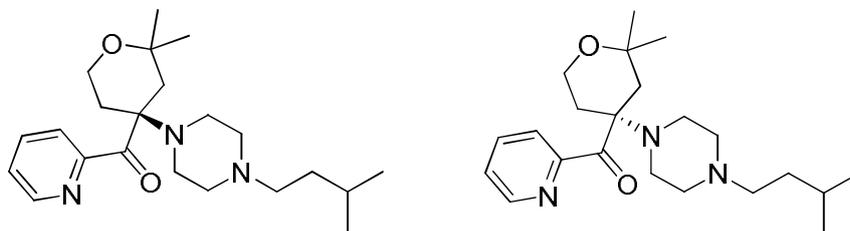
10

Se usó este método para la preparación del Ej. 130-131 usando los ejemplos 21 y 22 correspondientes como materiales de partida:

15

Ej.	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
130		(4-(1-bencilpiperidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanol	C	3,24	367,2
131		(4-(1-bencilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanol	C	3,81	395,2

Ejemplos 132 y 133. (S) y (R) (4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona.



5 Se obtuvieron los ejemplos 132 y 133 mediante HPLC quiral preparativa a partir del ejemplo 64. Columna: Chiralpak IA; temperatura: ambiental; flujo: 12 ml/min; fase móvil: n-heptano/(EtOH + 0,33 % de DEA) 90/10 v/v.

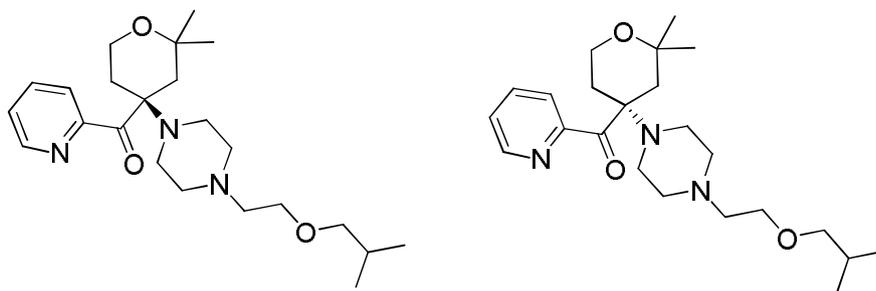
10 Ejemplo 75 HPLC-MS (Método A): Ret, 2,27 min; ESI+-MS m/z, 374,2 (M+1).

Ejemplo 76 HPLC-MS (Método A): Ret, 2,27 min; ESI+-MS m/z, 374,2 (M+1).

Se usó este método para la preparación de los Ej. 134 y 135 usando el ejemplo 65 como material de partida:

Ej.	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
134		(S)-4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,90	390,2
135		(R)-4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,90	390,2

15 **Ejemplos 136 y 137. (S) y (R) (4-(4-(2-isobutoxiethyl)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona.**



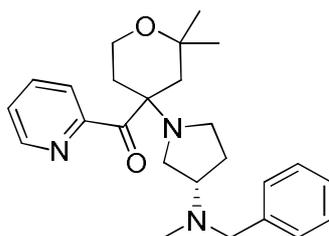
20 Se obtuvieron los ejemplos 136 y 137 mediante HPLC quiral preparativa a partir del ejemplo 66. Columna: Chiralpak IC; temperatura: ambiental; flujo: 12 ml/min; fase móvil: n-heptano/(IPA + 0,33 % de DEA) 90/10 v/v.

25 Ejemplo 79 HPLC-MS (Método A): Ret, 2,22 min; ESI+-MS m/z, 404,2 (M+1).

Ejemplo 80 HPLC-MS (Método A): Ret, 2,22 min; ESI+-MS m/z, 404,2 (M+1).

Ejemplo 138. (4-((S)-3-(Bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona.

30



a) (S)-3-(Metilsulfoniloxi)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

5 Se añadió Et₃N (5,58 ml, 40 mmol) a una disolución de (S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, 16,02 mmol) en DCM seco (35 ml). Se enfrió la disolución hasta 0 °C, se agitó durante 10 min y luego se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,1 ml, 27,24 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C. Después de 1 h, se permitió que se calentase la mezcla de reacción hasta T.A. Y se agitó durante 0,5 h. Se vertió la mezcla en hielo-agua y se diluyó con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo en bruto (4,25 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H RMN (400 MHz, CDC13) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 2,08 - 2,21 (m, 1 H) 2,29 (s a, 1 H) 3,07 (s, 3 H) 3,36 - 3,64 (m, 3 H) 3,65 - 3,75 (m, 1 H) 5,28 (tt, J=4,23, 2,08 Hz, 1 H))

15 b) (S)-3-(Bencil(metil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Se agitó una mezcla del compuesto obtenido en la etapa a (4,25 g, 16,02 mmol) y *N*-metil-1-fenilmetanamina (6,20 ml, 48,07 mmol) y se calentó a 100 °C durante 3 h, bajo nitrógeno. Se repartió el residuo entre DCM/agua. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con diclorometano. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto así obtenido mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, gradiente de CH:AcOEt desde (100:0) hasta (70:30) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (2,93 g, 63 % de rendimiento).

HPLC-MS (Método A): Ret, 2,20 min; ESI+-MS m/z, 291 (M+1).

25 c) (S) *N*-Bencil-*N*-metilpirrolidin-3-amina.

Sobre una suspensión de (el compuesto obtenido en la etapa b (2,5 g, 8,71 mmol) en DCM (20 ml), se añadió TFA (16,7 ml, 218 mmol) y se agitó la mezcla a T.A. durante 1 h. Se eliminó por concentración el disolvente y se diluyó el residuo en bruto con H₂O (30 ml), se llevó a pH 12 con disolución acuosa de NaOH al 10 % y se extrajo con DCM (30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite marrón (1,66 g, rendimiento cuant.).

HPLC-MS (Método A): Ret, 1,01 min; ESI+-MS m/z, 191 (M+1).

35 d) 4-((S)-3-(Bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2*H*-pirano-4-carbonitrilo

Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en INT 1, usando el compuesto obtenido en la etapa c como material de partida.

40 e) Compuesto del título.

Se obtuvo el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito en el Ej. 1, usando el compuesto obtenido en la etapa d como material de partida.

HPLC-MS (Método A): Ret, 2,33 min; ESI+-MS m/z, 408,2 (M+1).

45 Se usó este método para la preparación del ejemplo 139 usando (*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como material de partida.

Ej.	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
139		(<i>R</i>)-4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2 <i>H</i> -pirano-4-il(piridin-2-il)metanona	D		408,4

Ejemplos 140 y 141. ((S)-4-((S)-3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona y ((R)-4-((S)-3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona.

- 5 Se separaron los diastereoisómeros del ejemplo 138 mediante HPLC preparativa usando la columna Chiralpak IC, caudal de 12 ml/min A: n-heptano B: (IPA + 0,33 % de DEA) 95/5 v/v, T.A. para dar:

Ej.	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
140		((S)-4-((S)-3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,33	408
141		((R)-4-((S)-3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,33	408

Ejemplos 142 y 143. ((R)-4-((R)-3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona y ((S)-4-((R)-3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona.

10

Se separaron los enantiómeros del ejemplo 139 mediante HPLC preparativa usando la columna Chiralpak IC, caudal de 12 ml/min A: n-heptano; B: (IPA + 0,33 % de DEA) 95/5 v/v, T.A. para dar:

15

Ej.	Estructura	Nombre químico	Método	t _R (min)	MS (M+H)
142		((R)-4-((R)-3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,37	408,4
143		((S)-4-((R)-3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,38	408,4

Los **Ejemplos 144-155** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, usando intermediarios 1 adecuados como materiales iniciales. Los compuestos se obtuvieron como mezclas diastereoméricas o racematos, y se separaron por HPLC preparativa para proporcionar los ejemplos finales. Las condiciones de HPLC fueron las siguientes: columna Chiralpak IC, velocidad de flujo de 10, 11 o 12 ml/min, A: n-heptano B: (IPA + 0,33 % DEA) 95/5 v/v o A: ACN B: (IPA + 5 % DEA) 98/2 v/v o A: n-heptano B: (EtOH + 0,33 % DEA) 90/10 v/v a temperatura ambiente. Para los ejemplos 146 y 147, las condiciones fueron: columna Lux C4, velocidad de flujo 21 ml/min, A: ACN B: (IPA + 0,1 % NH₃) 90/10 v/v, a temperatura ambiente.

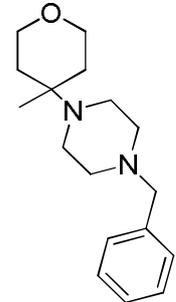
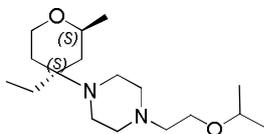
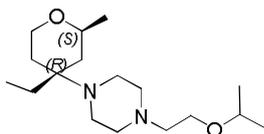
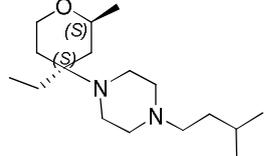
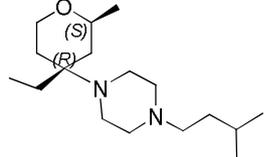
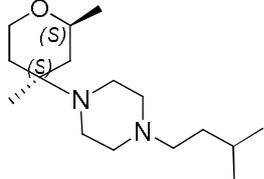
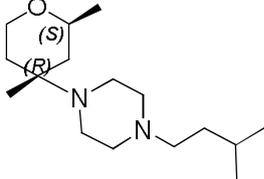
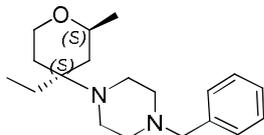
20

Ej.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
144		((R)-4-((R)-3-((2-isopropoxyetil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,10	404,2
145		((S)-4-((R)-3-((2-isopropoxyetil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,10	404,2
146		((R)-4-((S)-3-((2-isopropoxyetil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,63	404,2
147		((S)-4-((S)-3-((2-isopropoxyetil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,63	404,2
148		((S)-4-((R)-3-(isopentil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,96	388,2
149		((R)-4-((R)-3-(isopentil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,96	388,2
150		((R)-4-((S)-3-(isopentil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,13	388,3

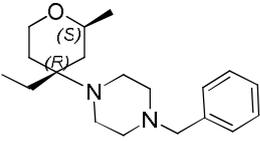
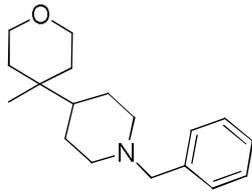
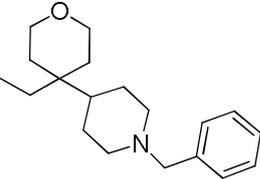
(continuación)

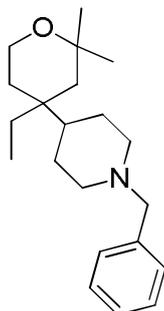
Ej.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
151		((S)-4-((S)-3-(isopentil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,12	388,4
152		4-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,43	379,1
153		4-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,27	379,2
154		((2R,4R)-4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,16	380,3
155		((2S,4S)-4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,16	380,3

Los **Ejemplos 156-166** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 29, usando intermediarios 1 adecuados como materiales iniciales.

Ej.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
156		1-Bencil-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina	A	1,67	275
157		1-((2S,4S)-4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(2-isopropoxietil)piperazina	A	1,69	299,2
158		1-((2S,4R)-4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(2-isopropoxietil)piperazina	A	1,94	299,2
159		1-((2S,4S)-4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-isopentilpiperazina	A	2,02	283,2
160		1-((2S,4R)-4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-isopentilpiperazina	A	2,15	283,2
161		1-((2S,4S)-2,4-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-isopentilpiperazina	A	1,64	269,2
162		1-((2S,4R)-2,4-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-isopentilpiperazina	A	1,96	269,2
163		1-bencil-4-((2S,4S)-4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina	A	2,19	303,2

(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
164		1-bencil-4-((2S,4R)-4-etil-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina	A	2,44	303,2
165		1-bencil-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina			274,2
166		1-bencil-4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina			288,2

Ejemplo 167. 1-Bencil-4-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina

5

a) 1-(4-(1-Bencilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina

4-(1-Bencilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (INT. 1Q, 375 mg, 1,2 mmol) se disolvió en THF bajo atmósfera de argón y se enfrió hasta 0 °C. A esta temperatura, se agregó metil-litio (1,6 M en éter, 7,5 ml, 12 mmol). La reacción se dejó alcanzar lentamente temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se extinguió con NH₄Cl y los elementos volátiles se eliminaron al vacío. El residuo en bruto se extrajo con AcOEt, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar un producto en bruto, el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (337 mg, 68 % de pureza, rendimiento del 58 %).

HPLC-MS (Método A): Ret. 2,04 min; ESI+-MS m/z, 329 (M+1).

15

b) 1-(4-(1-Bencilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etanona

La imina en bruto obtenida en la etapa a (337 mg, 0,7 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se agregó 3 N HCl (aprox. 4 ml). La mezcla de reacción se agitó hasta lograr la conversión total a cetona (análisis por HPLC). La mezcla se hizo alcalina con 10 % NaOH y se extrajo dos veces con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice, eluyentes DCM/ MeOH, de 0 a 35 % MeOH, para proporcionar el compuesto del título (210 mg, rendimiento del 91 %).

HPLC-MS (Método A): Ret., 2,38 min.; ESI+-MS m/z, 330 (M+1).

25

c) 1-(4-(1-Bencilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etanol

Una solución de LiAlH₄ (1M en THF, 1,9 ml, 1,9 mmol) se agregó por goteo a 0 °C a una solución del compuesto obtenido en la etapa b (210 mg, 0,64 mmol) en THF seco (6 ml). La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y

30

se agitó durante toda la noche. Luego, la solución se extinguió con NaOH (2,5 M, 2 ml) a 0 °C, se filtró y se lavó con más THF (4 x 10 ml). El filtrado se evaporó hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título (203 mg, rendimiento del 96 %).

HPLC-MS (Método A): Ret., 2,08 min.; ESI⁺-MS m/z, 332 (M+1).

5

d) O-(1-(4-(1-Bencilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)etil)1H-imidazol-1-carbotioato

En un tubo kimax, una solución del compuesto obtenido en la etapa c (200 mg, 0,6 mmol), tiocarbonildiimidazolida (323 mg, 1,8 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (22 mg, 0,18 mmol) en una cantidad mínima de éter se evaporó hasta la sequedad. El sólido resultante se calentó a 50-55 °C durante 2,5 h bajo atmósfera de nitrógeno. Luego, el residuo se purificó por cromatografía en columna, DCM/ MeOH, de 0 a 10 % para proporcionar el compuesto del título (203 mg, rendimiento del 76 %).

10

HPLC-MS (Método A): Ret., 2,84 min.; ESI⁺-MS m/z, 442,6 (M+1).

e) Compuesto del título

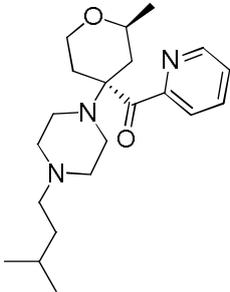
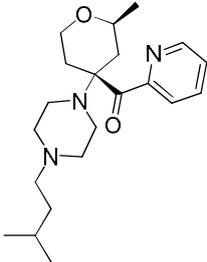
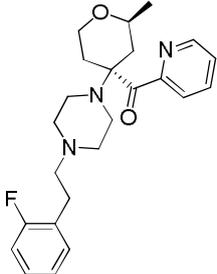
A una solución del compuesto obtenido en la etapa d (180 mg, 0,41 mmol) y (E)-3,3'-(diazeno-1,2-diil)bis(2-metilpropanonitrilo) (AIBN, 7 mg, 0,04 mmol) en tolueno anhidro (5 ml), se agregó 1,1,1,3,3,3-hexametil-2-(trimetilsilil)trisilano ((TMS)₃SiH, 0,6 ml, 2 mmol). La solución se desgasificó completamente con Ar y se sometió a reflujo durante 4 h. Los elementos volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se extrajo en EtOAc (50 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, y la capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en DCM/MeOH, de 0 a 50 %, para proporcionar el compuesto del título (117 mg, rendimiento del 90 %).

20

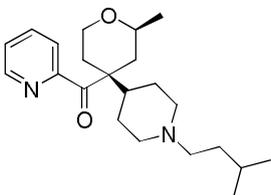
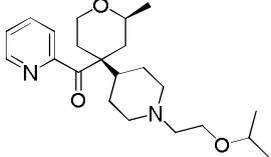
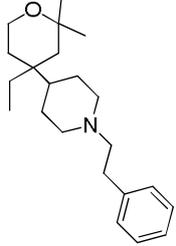
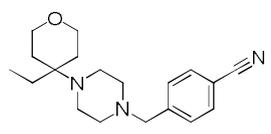
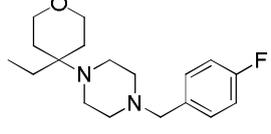
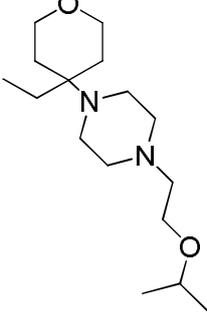
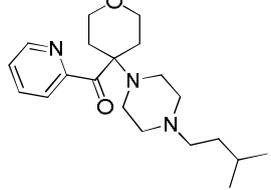
HPLC-MS (Método A): Ret., 2,53 min.; ESI⁺-MS m/z, 316,2 (M+1).

25

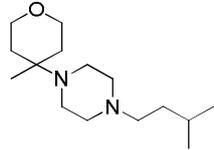
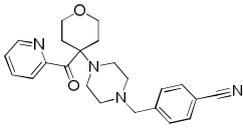
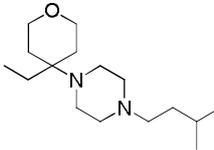
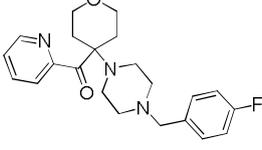
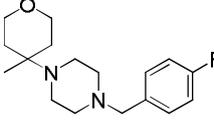
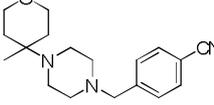
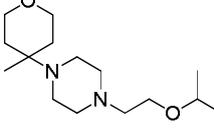
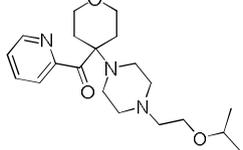
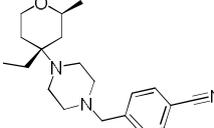
Los **Ejemplos 168-239** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 50, usando los agentes alquilantes adecuados y los correspondientes ejemplos de bencilo como materiales iniciales.

Ej.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
168		4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il(piridin-2-il)metanona	A	2,12	360
169		4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il(piridin-2-il)metanona	A	2,22	360
170		4-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il(piridin-2-il)metanona	A	2,23	412

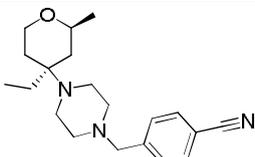
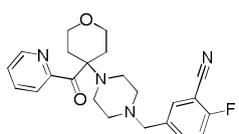
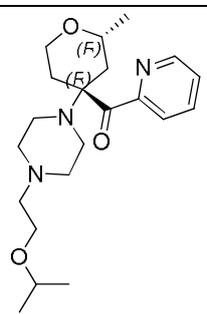
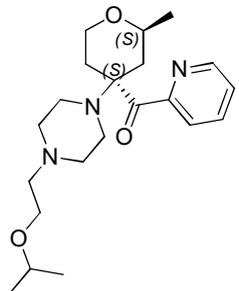
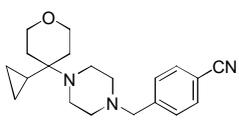
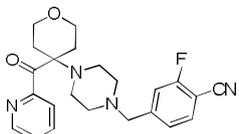
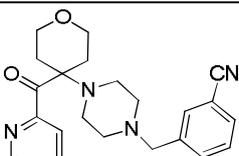
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
171		4-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il(piridin-2-il)metanona	A	2,66	359,2
172		4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il(piridin-2-il)metanona	A	2,29	375,2
173		4-(4-etil-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1-fenilpiperidina	A	2,68	330,2
174		4-((4-(4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzoniitrilo	B	2,72	314,3
175		1-(4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(4-fluorobencil)piperazina	A	2,26	307,3
176		1-(4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(2-isopropoxietil)piperazina	A	1,67	285,3
177		(4-(4-isopentilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,05	346,3

(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
178		1-isopentil-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina	A	1,49	255,3
179		4-((4-(4-picolinoiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo	A	2,02	391,2
180		1-(4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-isopentilpiperazina	A	1,91	269,3
181		(4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,17	384,1
182		1-(4-fluorobencil)-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina	A	1,76	293,1
183		4-((4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo	A	1,63	300,1
184		1-(2-isopropoxietil)-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina	A	1,25	271,2
185		(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,73	362,2
186		4-((4-(4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo	A	2,36	328,1

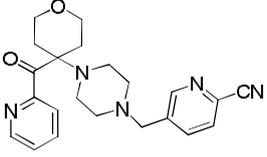
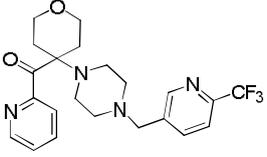
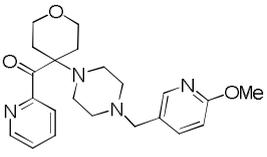
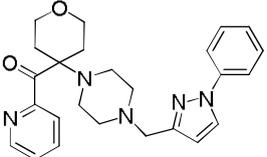
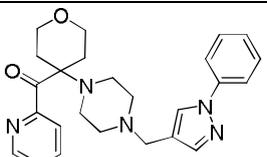
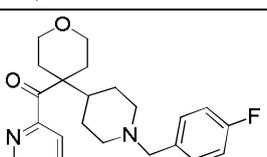
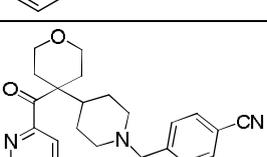
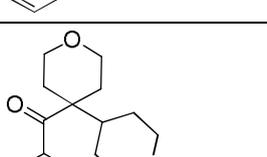
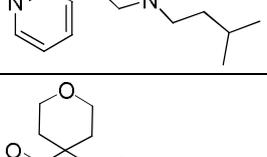
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
187		4-((4-(4-etil-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzotrilo			328,2
188		2-fluoro-5-((4-(4-picolinoiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzotrilo	A	2,07	409,4
189		((2R,4R)-4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	1,76	376,3
190		((2S,4S)-4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	1,76	376,3
191		4-((4-(4-ciclopropiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzotrilo			326,2
192		2-fluoro-4-((4-(4-picolinoiltetrahidro-2-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzotrilo	A	2,11	409,3
193		3-((4-(4-picolinoiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzotrilo			391,2

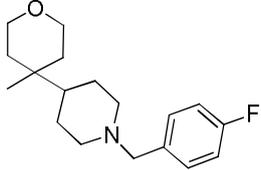
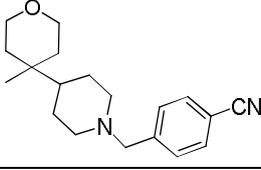
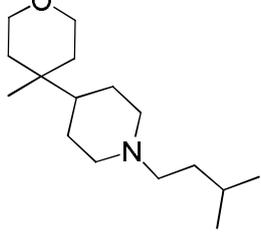
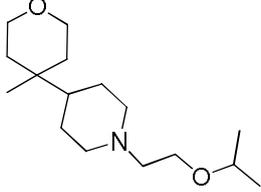
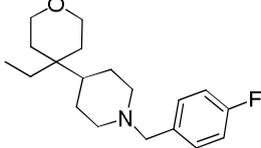
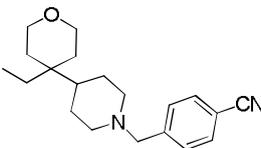
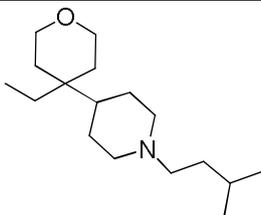
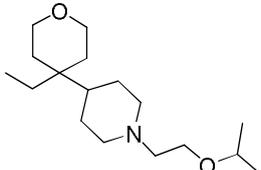
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
194		piridin-2-il(4-(4-(4-(trifluorometoxi)encil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona			450,2
195		(4-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona			396,2
196		(4-(4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona			414,2
197		(4-(4-(3,4-difluorobencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona			402,2
198		(4-(4-(4-fluoro-3-metoxibencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,10	414
199		(4-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,21	403
200		4-((4-(4-picolinoiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)picolinonitrilo			392,2
201		piridin-2-il(4-(4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona			435,2
202		4-(4-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona			397,2

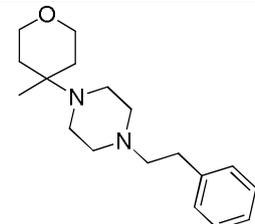
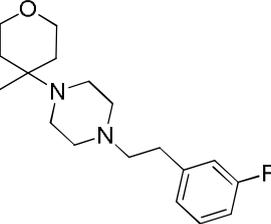
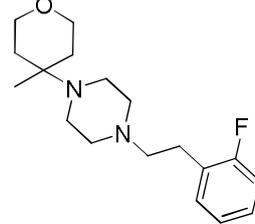
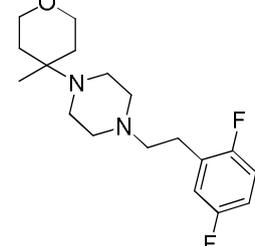
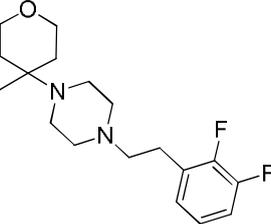
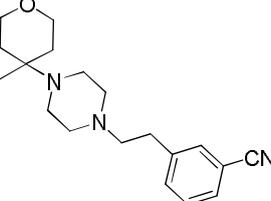
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
203		5-((4-(4-picolinoiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)picolinonitrilo			392,2
204		piridin-2-il(4-(4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona			435,2
205		(4-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona			397,2
206		4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona			432,2
207		4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona			432,2
208		4-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona			383,2
209		4-((4-(4-picolinoiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-1-il)metil)benzonitrilo			390,2
210		(4-(1-isopentilpiperidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona			345,2
211		(4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona			361,2

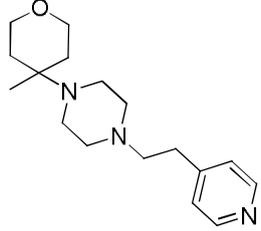
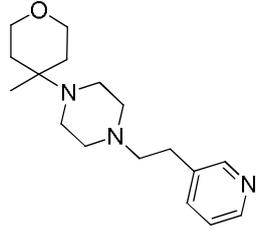
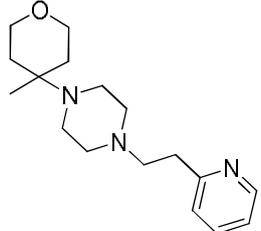
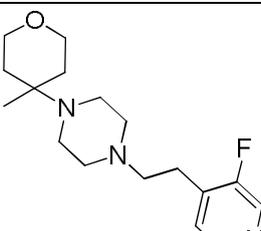
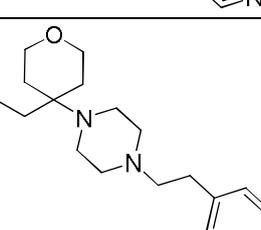
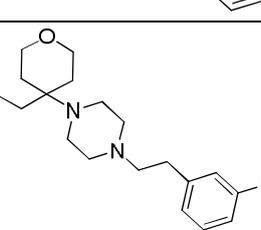
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
212		1-(4-fluorobencil)-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperidina			292,2
213		4-((4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-1-il)metil)benzoniitrilo			299,2
214		1-isopentil-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperidina			254,2
215		1-(2-isopropoxietil)-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperidina			270,2
216		4-(4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1-(4-fluorobencil)piperidina			306,2
217		4-((4-(4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)piperidin-1-il)metil)benzoniitrilo			313,2
218		4-(4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1-isopentilpiperidina			268,3
219		4-(4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1-(2-isopropoxietil)piperidina			284,3

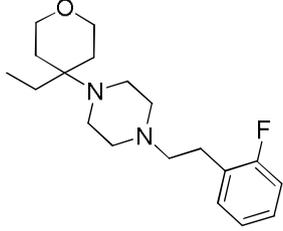
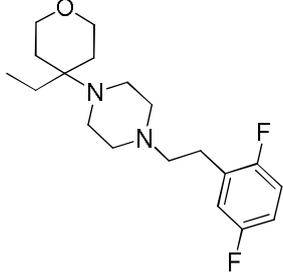
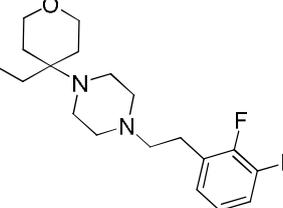
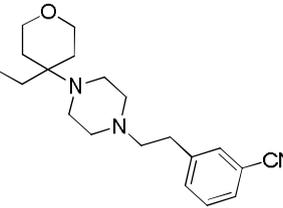
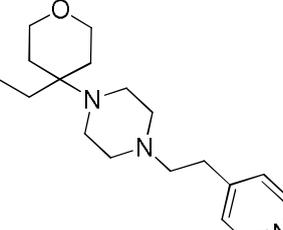
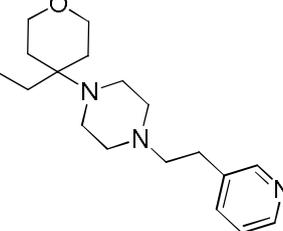
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
220		1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenetilpiperazina			289,2
221		1-(3-fluorofenetil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina			307,2
222		1-(2-fluorofenetil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina			307,2
223		1-(2,5-difluorofenetil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina			325,2
224		1-(2,3-difluorofenetil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina			325,2
225		3-(2-(4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)etil)benzonitrilo			314,2

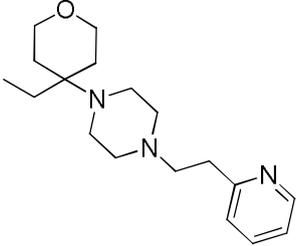
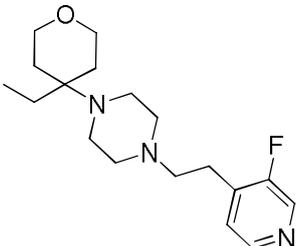
(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
226		1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-4-il)etil)piperazina			290,2
227		1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina			290,2
228		1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-2-il)etil)piperazina			290,2
229		1-(2-(3-fluoropiridin-4-il)etil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina			308,2
230		1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenetilpiperazina			303,2
231		1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(3-fluorofenil)etilpiperazina			321,2

(continuación)

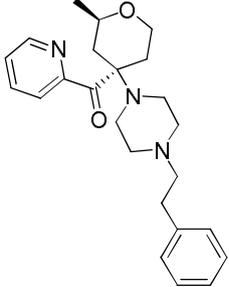
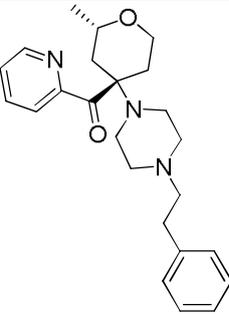
Ej.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
232		1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-fluorofenil)piperazina			321,2
233		1-(2,5-difluorofenil)-4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina			339,2
234		1-(2,3-difluorofenil)-4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina			339,2
235		3-(2-(4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)etil)benzocitrilo			328,2
236		1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-4-il)etil)piperazina			304,2
237		1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina			304,2

(continuación)

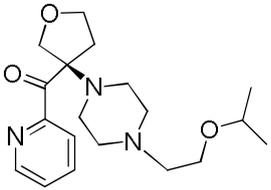
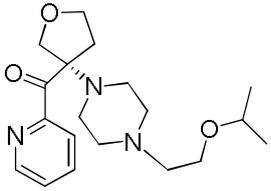
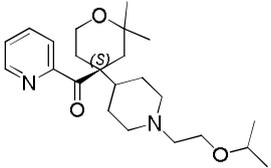
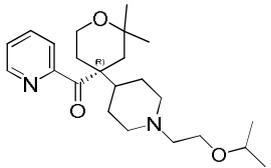
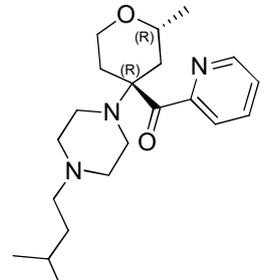
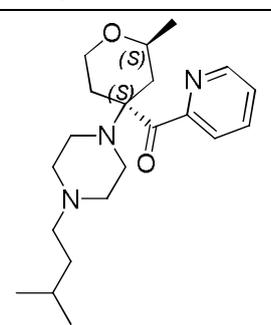
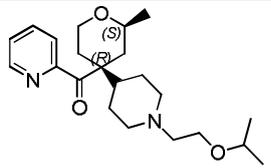
Ej.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
238		1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-2-il)etil)piperazina			304,2
239		1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(3-fluoropiridin-4-il)etil)piperazina			322,2

Ejemplos 240-251

5 Los enantiómeros de los compuestos racémicos de los ejemplos 26, 74, 77, 168, 172 y 186 se separaron por HPLC preparativa usando una columna Chiralpak IC, velocidades de flujo de 10, 11 o 12 ml/min A: n-heptano B: (IPA + 0,33 % DEA) 70/30 o A: n-heptano B: (EtOH + 5 % DEA) 95/5 v/v o A: n-heptano B: (EtOH + 0,33 % DEA) 95/5 v/v o A: n-heptano B: (EtOH + 0,33 % DEA) 90/10 v/v, a temperatura ambiente, para proporcionar:

Ej.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
240		((2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-metil-4-(4-fenetilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,37	394,1
241		((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-metil-4-(4-fenetilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	2,37	394,1

(continuación)

Ej.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
242		(<i>R</i>)-3-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahidrofuran-3-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,61	348
243		(<i>S</i>)-3-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahidrofuran-3-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,61	348
244		(<i>S</i>)-4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,99	389,3
245		(<i>R</i>)-4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,99	389,3
246		((<i>2R,4R</i>)-4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,24	360,3
247		((<i>2S,4S</i>)-4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	D	2,24	360,3
248		((<i>2S,4R</i>)-4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,91	375,2

(continuación)

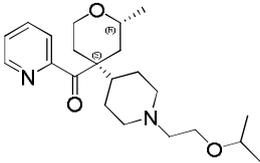
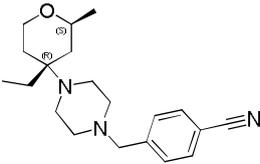
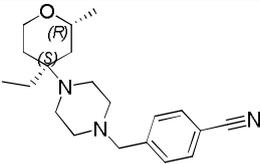
Ej.	Estructura	Denominación química	Método	Ret. (min.)	MS (M+H)
249		((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2-metiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)(piridin-2-il)metanona	A	1,91	375,2
250		4-((4-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-etil-2-metiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo	A	2,36	328,4
251		4-((4-((2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-etil-2-metiltetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzonitrilo	A	2,36	328,4

Tabla de ejemplos con unión al receptor de opioides μ y al receptor σ_1 :**ACTIVIDAD BIOLÓGICA**

5

Estudio farmacológico**Ensayo de radioligando del receptor σ_1 humano**

- 10 Para investigar las propiedades de unión de los compuestos de prueba al receptor σ_1 humano, se utilizaron membranas de HEK-293 transfectadas y [3 H](+)-pentazocina (Perkin Elmer, NET-1056) como radioligando. Se llevó a cabo el ensayo con 7 μ g de una suspensión de las membranas y [3 H](+)-pentazocina 5 nM o bien en ausencia o bien en presencia de o bien tampón o bien haloperidol 10 μ M para determinar la unión total y no específica, respectivamente. El tampón de unión contenía Tris-HCl 50 mM a pH 8. Se incubaron las placas a 37 °C durante 120
- 15 minutos. Después del periodo de incubación, se transfirió entonces la mezcla de reacción a placas MultiScreen HTS, FC (Millipore), se filtró y las placas se lavaron 3 veces con Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo (pH 7,4). Se secaron los filtros y se realizó un recuento con una eficacia de aproximadamente el 40 % en un contador de centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) usando un cóctel de centelleo líquido EcoScint.

Ensayo de radioligando del receptor de opioides μ humano

- 20 Para investigar las propiedades de unión de los compuestos de prueba al receptor de opioides μ humano, se usaron membranas de células CHO-K1 transfectadas y [3 H]-DAMGO (Perkin Elmer, ES-542-C) como radioligando. Se llevó a cabo el ensayo con 20 μ g de una suspensión de las membranas y [3 H]-DAMGO 1 nM o bien en ausencia o bien en
- 25 presencia de o bien tampón o bien naloxona 10 μ M para determinar la unión total y no específica, respectivamente. El tampón de unión contenía Tris-HCl 50 mM y MgCl₂ 5 mM a un pH de 7,4. Se incubaron las placas a 27 °C durante 60 minutos. Después del periodo de incubación, se transfirió entonces la mezcla de reacción a placas MultiScreen HTS, FC (Millipore), se filtró y las placas se lavaron 3 veces con Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo (pH 7,4). Se secaron los filtros y se realizó un recuento con una eficacia de aproximadamente el 40 % en un contador de
- 30 centelleo MicroBeta (Perkin-Elmer) usando un cóctel de centelleo líquido EcoScint.

Resultados:

- 35 Debido a que esta invención tiene por objetivo proporcionar un compuesto o una serie de compuestos relacionados químicamente que actúen como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor de opioides μ , es una realización muy preferida aquella en la que se seleccionan los compuestos que actúan como ligandos duales del receptor σ_1 y el receptor de opioides μ , y especialmente los compuestos con una unión expresada como K_i que sea preferentemente < 1000 nM para ambos receptores, más preferentemente < 500 nM, incluso más preferentemente < 100 nM.
- 40 Se ha adoptado la siguiente escala para representar la unión al receptor σ_1 y al receptor de opioides μ 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 ≥ 500 nM
- +++ Tanto $K_i-\mu$ como $K_i-\sigma_1 < 500$ nM
- ++++ Tanto $K_i-\mu$ como $K_i-\sigma_1 < 100$ nM

5

Todos los compuestos preparados en la presente solicitud presentan unión al receptor σ_1 y al receptor de opioides μ , en particular se muestran los siguientes resultados de unión:

EJ	Unión dual de μ y σ_1
1	++++
2	++
3	++++
4	++++
5	++++
6	++++
7	++++
8	++
9	++
10	++
11	++
12	+++
13	++
14	+
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	++

(continuación)

EJ	Unión dual de μ y σ_1
40	++++
41	+++
42	++++
43	+++
44	+++
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	++
75	+
76	++++
77	+++
78	++
79	++
80	+
81	+
82	++
83	++
84	++
85	+++

(continuación)

EJ	Unión dual de μ y σ_1
86	++++
87	++
88	+++
89	+++
90	++
91	+++
92	+++
93	+++
94	+++
95	++
96	+
97	++
98	+++
99	+++
100	+++
101	++
102	++
103	+
104	++
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	+++

(continuación)

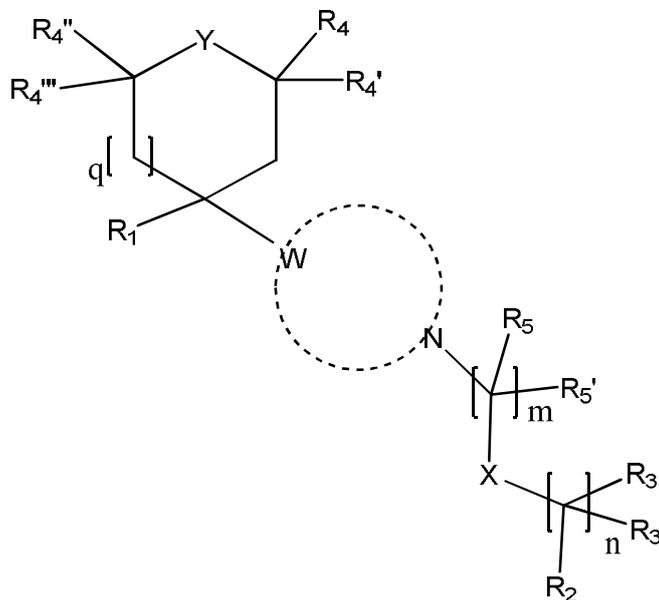
EJ	Unión dual de μ y σ_1
133	++++
134	++
135	+++
136	++
137	+++
138	+
139	+
140	+++
141	++
142	++++
143	++
144	+++
145	+
146	++
147	++
148	+++
149	++
150	+++
151	+++
152	++
153	+++
154	+++
155	++
156	++
157	++++
158	++
159	++
160	++
161	++
162	++
163	++
164	++
165	+
166	+
167	++
168	++
169	+++
170	+++
171	++
172	++
173	++
174	++
175	++
176	++
177	++
178	++
179	++

(continuación)

EJ	Unión dual de μ y σ_1
180	++
181	++
182	++
183	++
184	++
185	++
186	++
187	+
188	+
189	+
190	++
191	+
192	+
193	+
194	+
195	+
196	+
197	+
198	+
199	++
240	++
241	+++
242	++
243	++
244	++
245	++
246	+++
247	++
248	+++
249	++
250	+
251	+

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):



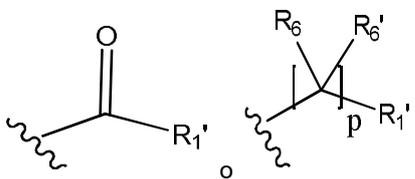
5

(I)

en donde

10

R_1 es



15

m es 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

q es 0 o 1;

W es nitrógeno o carbono;

20

X es un enlace, $-C(R_xR_{x'})-$, $C=O$ u $-O-$;

en donde R_x se selecciona entre halógeno, $-OR_7$, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido;

25

$R_{x'}$ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido;

R_7 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido;

Y es $-S-$ u $-O-$;

30

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

35

en donde dichos cicloalquilo, arilo o heterociclilo en R_1 , si están sustituidos, están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, haloalcoxilo, $-C(O)OR_{11}$, $-C(O)NR_{11}R_{11'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{11}S(O)_2NR_{11'}R_{11''}$ y $C(CH_3)_2OR_{11}$;

adicionalmente, el cicloalquilo o el heterociclilo no aromático en R_1 , si están sustituidos, también pueden estar sustituidos con



- 5 u = O;
 en donde el alquilo, el alquenilo o el alquinilo en R₁, si están sustituidos, están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OR₁₁, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxilo, -SR₁₁, -S(O)R₁₁ y -S(O)₂R₁₁; en donde R₁₁, R_{11'} y R_{11''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido; y en donde R_{11'''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

10 R₂ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido;

- 15 en donde dichos cicloalquilo, arilo o heterociclilo aromático en R₂, si están sustituidos, se sustituyen con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, -R₁₂, -OR₁₂, -NO₂, -NR₁₂R_{12'''}, NR₁₂C(O)R_{12'}, -NR₁₂S(O)₂R_{12'}, -S(O)₂NR₁₂R_{12'}, -NR₁₂C(O)NR₁₂R_{12''}, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂, -CN, haloalquilo, haloalcoxilo, -C(O)OR₁₂, -C(O)NR₁₂R_{12'}, -OCH₂CH₂OH, -NR₁₂S(O)₂NR₁₂R_{12''} y C(CH₃)₂OR₁₂;
- 20 adicionalmente, el cicloalquilo o el heterociclilo no aromático en R₂, si están sustituidos, también pueden estar sustituidos con



- 25 u = O;
 en donde el alquilo, el alquenilo o el alquinilo en R₂, si están sustituidos, están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OR₁₂, halógeno, -CN, haloalquilo, haloalcoxilo, -SR₁₂, -S(O)R₁₂ y -S(O)₂R₁₂;
- 30 en donde R₁₂, R_{12'} y R_{12''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido; y en donde R_{12'''} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido y -Boc;

35 R₃ y R_{3'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

R₄ y R_{4'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alternativamente, R₄ y R_{4'} pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo sustituido o no sustituido;

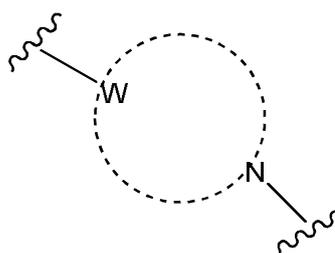
40 R_{4''} y R_{4'''} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alternativamente, R_{4''} y R_{4'''} pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo no sustituido o sustituido;

45 R₅ y R_{5'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, -CHOR₈ y -C(O)OR₈;

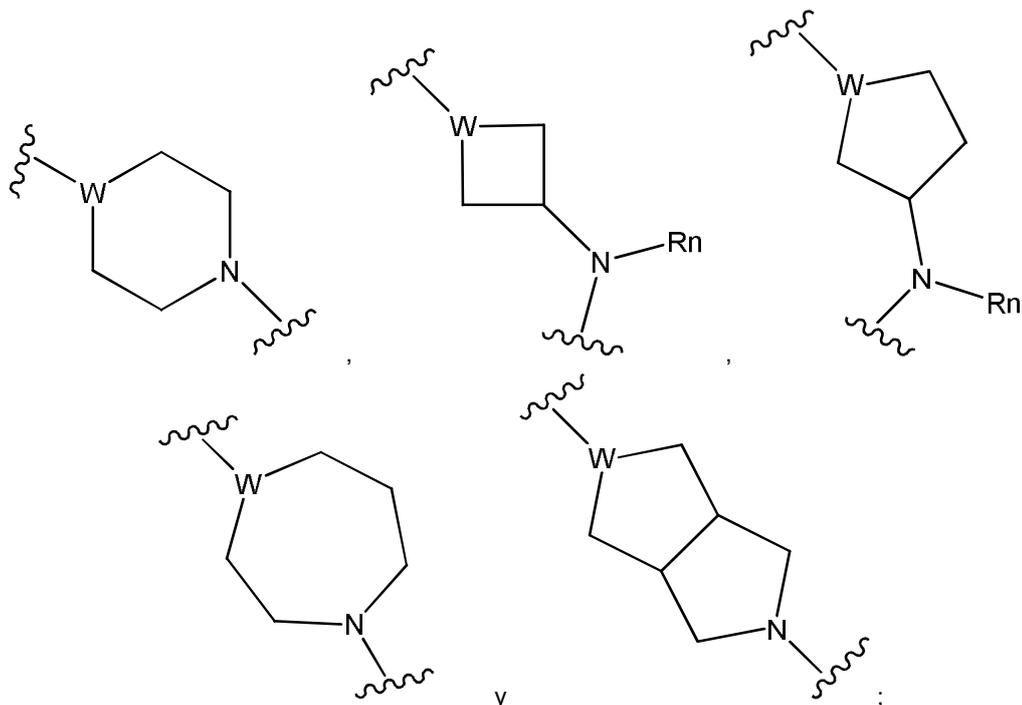
en donde R₈ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

R₆ y R_{6'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, -OR₉, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido;

50 en donde R₉ y R_{9'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido y alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido; y en donde



se selecciona entre



5

en donde R_n se selecciona entre alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido y alquinilo C_{2-6} no sustituido;

10

el alquilo, el alquenilo o el alquinilo, distintos de los definidos en R_1 o R_2 , si están sustituidos, están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-OR_{13}$, halógeno, $-CN$, haloalquilo, haloalcoxilo, $-SR_{13}$, $-S(O)R_{13}$ y $-S(O)_2R_{13}$;

en donde R_{13} y $R_{13'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido y alquinilo C_{2-6} no sustituido;

15

el arilo, el heterociclilo o el cicloalquilo distintos de los definidos en R_1 o R_2 , si están sustituidos, están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre 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, haloalcoxilo, $-C(O)OR_{14}$, $-C(O)NR_{14}R_{14'}$, $-OCH_2CH_2OH$, $-NR_{14}S(O)_2NR_{14'}R_{14''}$ y $C(CH_3)_2OR_{14}$;

adicionalmente, en donde el cicloalquilo o el heterociclilo no aromático, distintos de los definidos en R_1 o R_2 , si están sustituidos, también pueden estar sustituidos con

20



u = O;

25

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

y en donde $R_{14''}$ se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido, alquenilo C_{2-6} no sustituido, alquinilo C_{2-6} no sustituido y $-Boc$;

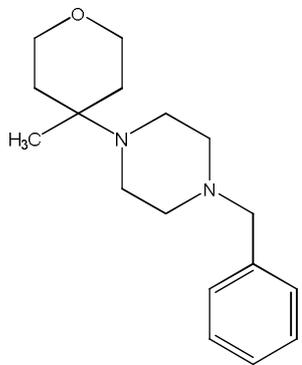
30

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 razón de mezclado, o una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes;

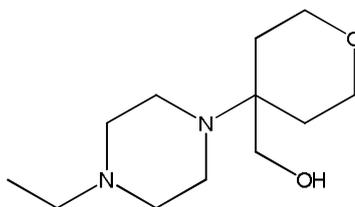
se excluye el siguiente compuesto:

5

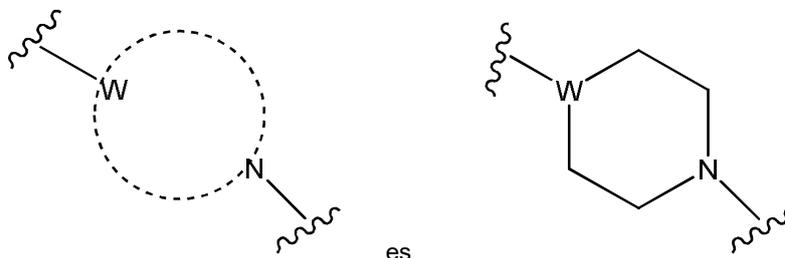


y se excluye el siguiente compuesto:

10



2. Compuesto según la reivindicación 1, en donde



15

y W es nitrógeno o carbono; preferentemente W es nitrógeno.

3. Compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, en donde

X es un enlace u -O-; preferentemente X es un enlace.

20

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

R₁ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido; preferentemente R₁ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido; más preferentemente R₁ es metilo no sustituido o sustituido, etilo no sustituido o sustituido, isopropilo no sustituido o sustituido, vinilo no sustituido o sustituido, ciclopropilo no sustituido o sustituido, fenilo no sustituido o sustituido y piridina sustituida o no sustituida.

25

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

R₂ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, alquinilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido; preferentemente R₂ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido, alquenilo C₂₋₆ no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y heterociclilo no sustituido o sustituido; más preferentemente R₂ se selecciona entre metilo no sustituido o sustituido, 2-metilprop-1-enilo no sustituido o sustituido, etilo no sustituido o sustituido, isopropilo no sustituido o sustituido, isobutilo no sustituido o sustituido, -CH₂C(CH₃)₂F, -CH₂C(CH₃)₂OH, fenilo no sustituido o sustituido o piridina sustituida o no sustituida.

30

35

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R_3 y R_3' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido; preferentemente R_3 es metilo no sustituido o sustituido.
- 5
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R_4 y R_4' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido;
- 10 y/o R_4'' y R_4''' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido y alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido; preferentemente R_4 y R_4' son ambos hidrógeno o metilo no sustituido o sustituido; y/o preferentemente R_4'' y R_4''' son ambos hidrógeno o metilo no sustituido o sustituido.
- 15
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R_4 y R_4' pueden formar junto con el átomo de carbono al que están unidos un cicloalquilo no sustituido o sustituido; preferentemente cicloalquilo C_{3-6} no sustituido o sustituido; más preferentemente ciclopentilo no sustituido o sustituido.
- 20
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R_5 y R_5' se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, alqueno C_{2-6} no sustituido o sustituido, alquino C_{2-6} no sustituido o sustituido, $-CHOR_8$ y $-C(O)OR_8$; preferentemente se seleccionan entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido; más preferentemente R_5 y R_5' se seleccionan entre hidrógeno o metilo no sustituido o sustituido.
- 25
10. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el compuesto se selecciona entre las siguientes listas:

1	(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
2	(S)-(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
3	(R)-(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
4	(9-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)(fenil)metanona
5	(9-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)(piridin-2-il)metanona
6	(9-(4-bencilpiperazin-1-il)-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona
7	(9-(4-isobutilpiperazin-1-il)-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)(fenil)metanona
8	(4-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
9	(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(fenil)metanona
10	(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-3-il)metanona
11	(4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(fenil)metanona
12	(4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(fenil)metanona
13	(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(fenil)metanona
14	(4-(4-isobutilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
15	(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona
16	(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona
17	(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2,6,6-tetrametiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
18	(4-(5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
19	(4-(3-(bencil(metil)amino)azetidín-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
20	(3-(4-bencilpiperazin-1-il)tetrahydrofuran-3-il)(piridin-2-il)metanona
21	(4-(1-bencilpiperidin-4-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
22	(4-(1-bencilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
23	(4-(3-((2-isopropoxietil)(metil)amino)azetidín-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
24	(4-(4-bencil-1,4-diazepan-1-il)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
25	4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
26	2-metil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona

(continuación)

27	(2S,4R)-4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
28	(2R,4S)-4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
29	1-bencil-4-(9-etil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)piperazina
30	1-bencil-4-(4-feniltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
31	1-bencil-4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
32	1-bencil-4-(9-fenil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)piperazina
33	1-isobutil-4-(9-fenil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)piperazina
34	1-bencil-4-(9-bencil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)piperazina
35	1-bencil-4-(2,2-dimetil-4-feniltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
36	1-bencil-4-(2,2,4-trimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
37	1-(2-isopropoxietil)-4-(2,2,4-trimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
38	1-bencil-4-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
39	1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-isopropoxietil)piperazina
40	1-bencil-4-(4-bencil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
41	1-(2,2-dimetil-4-propiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenetilpiperazina
42	1-(4-isopropil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenetilpiperazina
43	1-bencil-4-(4-isopropil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
44	1-(4-ciclopropil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenetilpiperazina
45	1-(2,2-dimetil-4-viniltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenetilpiperazina
46	1-(4-etil-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenetilpiperazina
47	1-(4-etil-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenetilpiperazina
48	2-(2,2-dimetil-4-(4-fenetilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol
49	1-(4-(2-metoxietil)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenetilpiperazina
50	(2,2-dimetil-4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
51	(9-(4-isobutilpiperazin-1-il)-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)(piridin-2-il)metanona
52	1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenetilpiperazina
53	1-fenetil-4-(2,2,4-trimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
54	(2,2-dimetil-4-(4-fenetilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
55	(4-(4-(2-(3-fluoropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
56	(4-(4-(2-(3-cloropiridin-2-il)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
57	(4-(4-(2-(3-cloropiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
58	(2,2-dimetil-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
59	(2,2-dimetil-4-(4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
60	(4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
61	(4-(4-(3-fluorobencil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
62	(2,2-dimetil-4-(4-(1-feniletil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
63	(4-(4-(1-(4-fluorofenil)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
64	(4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
65	(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
66	(4-(4-(2-isobutoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
67	(4-(4-(2-etoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
68	(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
69	(2,2-dimetil-4-(4-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
70	(4-(4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
71	(4-(4-(3-isopropoxipropil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona

(continuación)

72	(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2,6,6-tetrametiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
73	(4-(5-(2-isopropoxietil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
74	(3-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahidrofuran-3-il)(piridin-2-il)metanona
75	2-(4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piridina
76	(4-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
77	(4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
78	1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-isopentilpiperazina
79	1-isopentil-4-(2,2,4-trimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
80	(2,2-dimetil-4-(4-(2-(piridin-3-il)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
81	(2,2-dimetil-4-(4-(2-(piridin-4-il)etil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
82	1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-4-il)etil)piperazina
83	1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina
84	1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(3-fluoropiridin-4-il)etil)piperazina
85	(4-(4-(2-(3-fluoropiridin-4-il)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
86	(4-(4-isopentil-1,4-diazepan-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
87	1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-2-il)etil)piperazina
88	(4-(4-(2-isopropoxietil)-1,4-diazepan-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
89	1-(2-fluorofenil)-4-(4-isopropil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
90	(4-(4-(3-hidroxi-3-metilbutil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
91	1-(3-fluorofenil)-4-(4-isopropil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
92	1-(2,5-difluorofenil)-4-(4-isopropil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
93	1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(3-fluorofenil)piperazina
94	1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-fluorofenil)piperazina
95	(2R,4S)-4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
96	(2S,4R)-4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
97	(2R,4S)-4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
98	(2S,4R)-4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
99	1-(2,5-difluorofenil)-4-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
100	1-(2,3-difluorofenil)-4-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
101	1-(2,3-difluorofenil)-4-(4-isopropil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
102	(4-(1-isobutilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
103	(4-(1-isobutilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
104	(4-(1-(3-etoxipropil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
105	(4-(1-(2-etoxietil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
106	(4-(1-(2-isobutoxietil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
107	(4-(1-(3-isopropoxipropil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
108	(4-(1-(3-fluorobencil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
109	(4-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
110	(4-(1-(2-fluorobencil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
111	(4-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
112	(S)-1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenetilpiperazina
113	(R)-1-(4-etil-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenetilpiperazina
114	(S)-4-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
115	(R)-4-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
116	(4-(4-(2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)etil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona

(continuación)

117	(4-(4-(3-fluoro-3-metilbutil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
118	(2,2-dimetil-4-(4-(3-metilbut-3-enil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
119	1-(9-fenil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)-4-(piridin-3-ilmetil)piperazina
120	1-(9-fenil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)-4-(piridin-2-ilmetil)piperazina
121	3-((4-(9-fenil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)piperazin-1-il)metil)benzocitrilo
122	1-(9-bencil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)-4-(piridin-3-ilmetil)piperazina
123	1-(9-bencil-6-oxaespiro[4,5]decan-9-il)-4-isobutilpiperazina
124	2-(4-(1-bencilpiperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)piridina
125	2-(4-(1-bencilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piridina
126	2-(4-(1-isobutilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piridina
127	(2,2-dimetil-4-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
128	(4-(4-(2-ciclopropiletil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
129	(4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanol
130	(4-(1-bencilpiperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanol
131	(4-(1-bencilpiperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanol
132	(S)-(4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
133	(R)-(4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
134	(S)-(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
135	(R)-(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
136	(S)-(4-(4-(2-isobutoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
137	(R)-(4-(4-(2-isobutoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
138	(4-((S)-3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
139	(R)-(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
140	((S)-4-((S)-3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
141	((R)-4-((S)-3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
142	(R)-4-((R)-3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
143	(S)-4-((R)-3-(bencil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona

o

144	((R)-4-((R)-3-((2-isopropoxietil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
145	((S)-4-((R)-3-((2-isopropoxietil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
146	((R)-4-((S)-3-((2-isopropoxietil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
147	((S)-4-((S)-3-((2-isopropoxietil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
148	((S)-4-((R)-3-(isopentil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
149	((R)-4-((R)-3-(isopentil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
150	((R)-4-((S)-3-(isopentil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
151	((S)-4-((S)-3-(isopentil(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
152	4-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
153	4-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
154	((2R,4R)-4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
155	((2S,4S)-4-(4-bencilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
156	1-Bencil-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
157	1-((2S,4S)-4-etil-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-isopropoxietil)piperazina

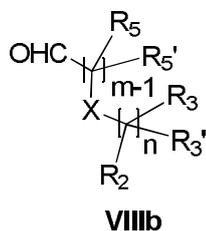
(continuación)

158	1-((2S,4R)-4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(2-isopropoxietil)piperazina
159	1-((2S,4S)-4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-isopentilpiperazina
160	1-((2S,4R)-4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-isopentilpiperazina
161	1-((2S,4S)-2,4-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-isopentilpiperazina
162	1-((2S,4R)-2,4-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-isopentilpiperazina
163	1-bencil-4-((2S,4S)-4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina
164	1-bencil-4-((2S,4R)-4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina
165	1-bencil-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperidina
166	1-bencil-4-(4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperidina
167	1-Bencil-4-(4-etil-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperidina
168	4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
169	4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
170	4-(4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
171	4-(1-isopentilpiperidin-4-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
172	4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
173	4-(4-etil-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1-fenilpiperidina
174	4-((4-(4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzoniitrilo
175	1-(4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(4-fluorobencil)piperazina
176	1-(4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-(2-isopropoxietil)piperazina
177	4-(4-isopentilpiperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
178	1-isopentil-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina
179	4-((4-(4-picolinoiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzoniitrilo
180	1-(4-etiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-isopentilpiperazina
181	4-(4-(4-fluorobencil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
182	1-(4-fluorobencil)-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina
183	4-((4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzoniitrilo
184	1-(2-isopropoxietil)-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina
185	4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
186	4-((4-(4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzoniitrilo
187	4-((4-(4-etil-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzoniitrilo
188	2-fluoro-5-((4-(4-picolinoiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzoniitrilo
189	((2R,4R)-4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
190	((2S,4S)-4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)-2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
191	4-((4-(4-ciclopropiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzoniitrilo
192	2-fluoro-4-((4-(4-picolinoiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzoniitrilo
193	3-((4-(4-picolinoiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzoniitrilo
194	piridin-2-il(4-(4-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona
195	4-(4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
196	4-(4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
197	4-(4-(3,4-difluorobencil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
198	4-(4-(4-fluoro-3-metoxibencil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
199	4-(4-(2,4-difluorobencil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
200	4-((4-(4-picolinoiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)picolinonitrilo
201	piridin-2-il(4-(4-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona
202	4-(4-((2-metoxipiridin-4-il)metil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
203	5-((4-(4-picolinoiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)picolinonitrilo
204	piridin-2-il(4-(4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahydro-2H-piran-4-il)metanona

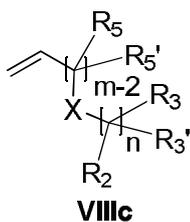
(continuación)

205	(4-(4-((6-metoxipiridin-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
206	4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-3-il)metil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
207	4-(4-((1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
208	4-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
209	4-((4-(4-picolinoiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-1-il)metil)benzoniitrilo
210	(4-(1-isopentilpiperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
211	(4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
212	1-(4-fluorobencil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina
213	4-((4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-1-il)metil)benzoniitrilo
214	1-isopentil-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina
215	1-(2-isopropoxietil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidina
216	4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(4-fluorobencil)piperidina
217	4-((4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-1-il)metil)benzoniitrilo
218	4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-isopentilpiperidina
219	4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1-(2-isopropoxietil)piperidina
220	1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenetilpiperazina
221	1-(3-fluorofenil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
222	1-(2-fluorofenil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
223	1-(2,5-difluorofenil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
224	1-(2,3-difluorofenil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
225	3-(2-(4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)etil)benzoniitrilo
226	1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-4-il)etil)piperazina
227	1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina
228	1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-2-il)etil)piperazina
229	1-(2-(3-fluoropiridin-4-il)etil)-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
230	1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-fenetilpiperazina
231	1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(3-fluorofenil)piperazina
232	1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-fluorofenil)piperazina
233	1-(2,5-difluorofenil)-4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
234	1-(2,3-difluorofenil)-4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina
235	3-(2-(4-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)etil)benzoniitrilo
236	1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-4-il)etil)piperazina
237	1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-3-il)etil)piperazina
238	1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(piridin-2-il)etil)piperazina
239	1-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-(2-(3-fluoropiridin-4-il)etil)piperazina
240	((2R,4R)-2-metil-4-(4-fenetilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
241	((2S,4S)-2-metil-4-(4-fenetilpiperazin-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
242	(R)-(3-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahidrofuran-3-il)(piridin-2-il)metanona
243	(S)-(3-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)tetrahidrofuran-3-il)(piridin-2-il)metanona
244	(S)-(4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
245	(R)-(4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
246	((2R,4R)-4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
247	((2S,4S)-4-(4-isopentilpiperazin-1-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
248	((2S,4R)-4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
249	((2R,4S)-4-(1-(2-isopropoxietil)piperidin-4-il)-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)(piridin-2-il)metanona
250	4-((4-((2S,4R)-4-etil-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzoniitrilo
251	4-((4-((2R,4S)-4-etil-2-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)metil)benzoniitrilo

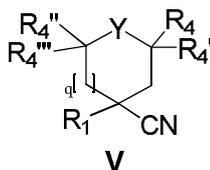
con un compuesto de fórmula general VIIIb a través de una reacción de aminación reductora en presencia de un agente reductor



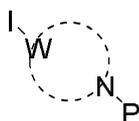
5 o con un compuesto de fórmula general VIIIc a través de una reacción de condensación



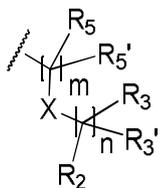
10 o d) cuando W es carbono, dicho procedimiento comprende la alquilación reductora de un cianoderivado de fórmula V



15 con un compuesto de fórmula VIb

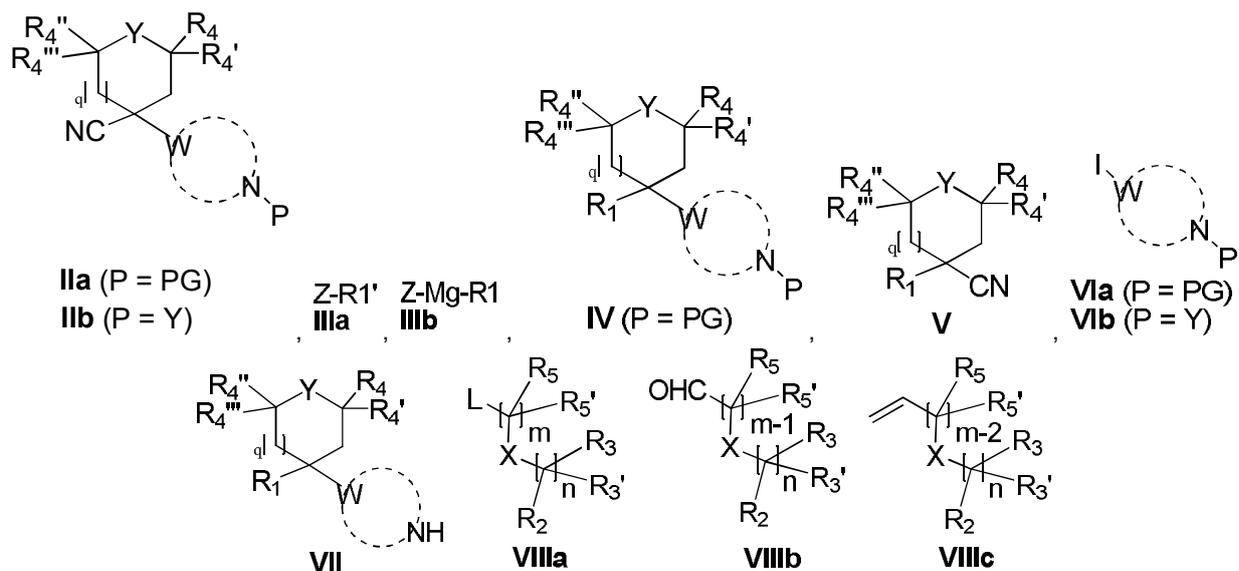


20 en presencia de naftalenuro de litio, en donde R₁, R₁', R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₄'', R₄'', R₅, R₅', R₆, R₆', m, n, p, q, X, Y y W son tal como se han definido en las reivindicaciones anteriores, L es un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, Z es cloro o bromo, M es

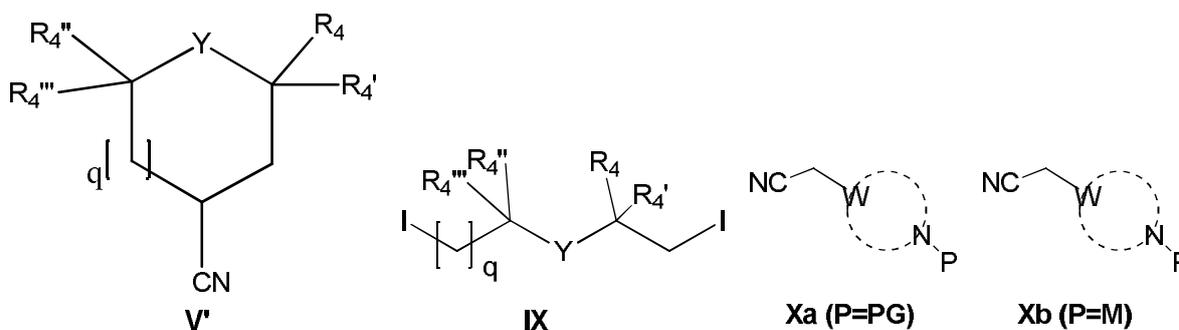


25 y PG es un grupo protector.

30 12. Uso de uno o más de los compuestos de fórmulas IIa, IIb, IIIa, IIIb, IV, V, VIa, VIb, VII, VIIIa, VIIIb o VIIIc,



y/o los compuestos de Fórmulas V', IX, Xa o Xb,



5

para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

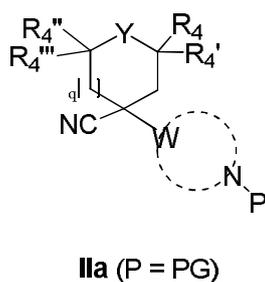
10 13. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables.

15 14. Compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como medicamento.

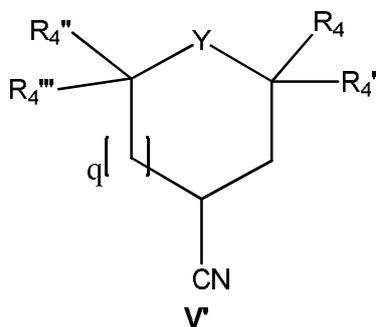
15 15. Compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento del dolor, especialmente dolor de moderado a intenso, dolor visceral, dolor crónico, dolor debido al cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia.

20

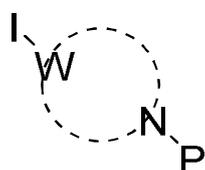
16. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, preferentemente en donde W es carbono, y en donde dicho compuesto de fórmula (I) se hace a partir del intermediario (IIa)



obtenido de la reacción de un compuesto de fórmula V'

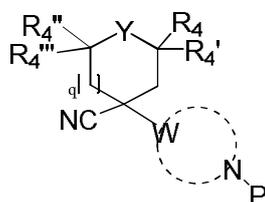


5 con un compuesto de fórmula VIa



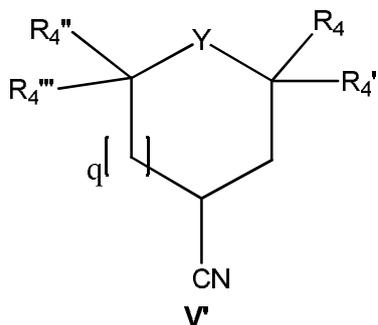
VIa (P = PG)

10 en presencia de una base, preferentemente diisopropilamida de litio, o en donde dicho compuesto de fórmula (I) se hace a partir del intermediario (IIb)

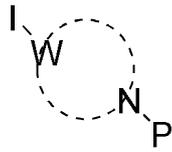


IIb (P = M)

15 obtenido de la reacción de un compuesto de fórmula V'



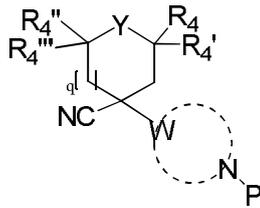
con un compuesto de fórmula VIb



Vlb (P = M),

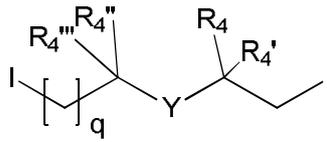
en presencia de una base, preferentemente diisopropilamida de litio, o en donde dicho compuesto de fórmula (I) se hace a partir del intermediario (IIa)

5



IIa (P = PG)

obtenido de la reacción de un compuesto de fórmula IX



IX

10

con un compuesto de fórmula Xa

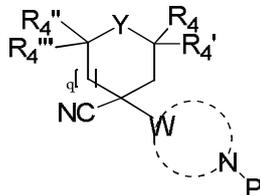


Xa (P=PG),

15

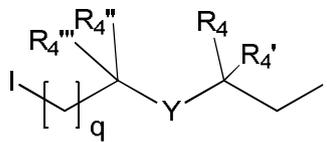
en presencia de una base, preferentemente diisopropilamida de litio, o en donde dicho compuesto de fórmula (I) se hace a partir del intermediario (IIb)

20



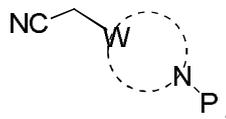
IIb (P = M)

obtenido de la reacción de un compuesto de fórmula IX



IX

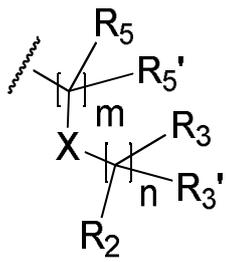
con un compuesto de fórmula Xb



5

Xb (P=M)

en presencia de una base, preferentemente diisopropilamida de litio, en donde M es



10

R₁, R₁', R₂, R₃, R₃', R₄, R₄', R₄'', R₄'', R₅, R₅', R₆, R₆', m, n, p, q, X y Y son como se define en las reivindicaciones previas, L es un grupo saliente tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato, Z es cloro o bromo y PG es un grupo protector.

15