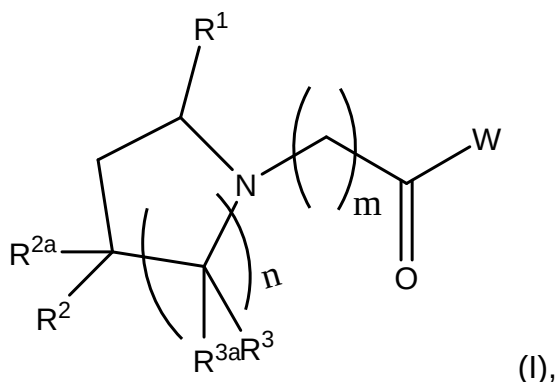


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo o cicloalquenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es H, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido u -O- (alquilo C_1-C_6),

R^{2a} es H o alquilo C_1-C_6 ;

o R^2 y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos forman un cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, o =-(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido);

n es 1 o 2;

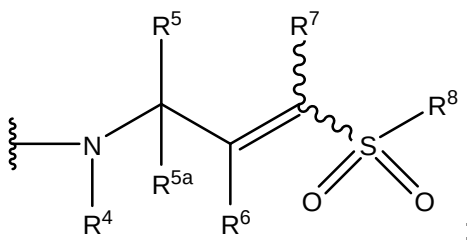
m es 0 o 1;

R^3 y R^{3a} son cada uno independientemente H, halo o alquilo C_1-C_6 ;

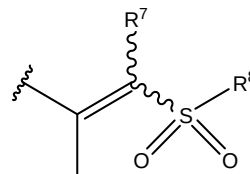
o $C(R^2)(R^{2a})$ y el $C(R^3)(R^{3a})$ contiguo cuando n es 2 se toman conjuntamente para formar un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido;

W es W^1 o W^2 ;

W^1 es:



en el que:



los enlaces representados por  indican que puede existir ya sea como isómero geométrico (Z) o (E) en el que  indica el punto de unión;

R⁴ es H;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido;

R^{5a} es H;

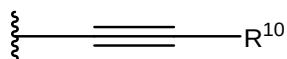
R⁶ es H;

o R⁴ conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R⁵, R^{5a}, y R⁶ conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico;

R⁷ es H;

R⁸ es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

W² es:



en el que R¹⁰ es H o alquilo C₁-C₆; y

 indica el punto de unión.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

los sustituyentes opcionales del anillo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido de R¹ son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y ciano;

los sustituyentes opcionales del alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido de R² son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, deuterio y cicloalquilo C₃-C₆; y

los sustituyentes opcionales del =-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido) formado por R² y R^{2a} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos, son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste

en halo.

3. El compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que:

el arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido de R^1 es fenilo, 3-cloro-4-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-cloro-3-cianofenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 3-clorofenilo, 3-cloro-5-cianofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo o 2-clorofenilo;

el alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido de R^2 es metilo, trifluorometilo, etilo, clorometilo, difluorometilo, fluorometilo, difluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, fluoroetilo, fluoropropanilo, ciclopentilmetilo, etilo-2,2,2-d3 o etilo-1,1-d2;

el arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido de R^2 es fenilo;

el cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido de R^2 es ciclopentilo o ciclopropilo;

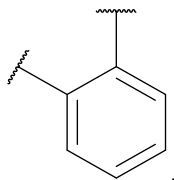
el alquilo C_1-C_6 de R^{2a} es metilo;

el cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido formado por R^2 y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos es ciclopropilo;

el $=$ -(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido) formado por R^2 y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos es $=CF_3$;

el alquilo C_1-C_6 de R^3 y R^{3a} son metilo; y

el arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido formado por $C(R^2)(R^{2a})$ y el $C(R^3)(R^{3a})$ contiguo tomados conjuntamente cuando n es 2, es



4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo o cicloalquenilo de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es H, halo, hidroxil, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido u -O- (alquilo

C_1-C_6);

R^{2a} es H;

m es 0;

R^3 es H, halo o alquilo C_1-C_6 ;

R^{3a} es H;

W es W^1 ;

R^4 es H;

R^5 es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido;

R^{5a} es H;

R^6 es H;

R^7 es H; y

R^8 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es arilo C_6-C_{10} ;

R^2 es alquilo C_1-C_6 sustituido con fluoro;

R^3 es H;

R^5 es cicloalquilo C_3-C_8 ; y

R^8 es alquilo C_1-C_6

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 0.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 1.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 8-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es W^1 .

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4, 6, 8 y 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el

compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(2S,4S)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida;
 (2R,4R)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxamida;
 (2R,4R)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxamida;
 (2S,4S)-4-ciclopropil-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida;
 (2R,4R)-4-ciclopropil-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-4-ciclopropil-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida
 (2S,4S)-4-ciclopropil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida; y
 (2S,4R)-4-ciclopropil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpirrolidina-1-carboxamida.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono; o una mezcla de isómeros geométricos E o Z de los compuestos mencionados anteriormente.

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5, 8 y 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(E)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;
 (S,E)-2-(4-cianofenil)-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;
 (E)-3-(metilsulfonil)alil 2-(3-cloro-4-cianofenil)piperidina-1-carboxilato;
 (E)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-4-metil-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-

carboxamida;

(2R,5S)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-5-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-2-(2-cloro-3-cianofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-2-(2-cloro-4-cianofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-4-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-4-metil-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-2-(4-clorofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-2-(3-clorofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-2-(3-cloro-5-cianofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

(E)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-4,4-dimetil-N-(3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-2-(3-cloro-4-cianofenil)-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-4-fenilpiperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-2-(4-cianofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-4-ciclopentil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-4-ciclopropil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-4-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-4-metil-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

rac-(2S,4R)-2-(3,5-difluorofenil)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-

carboxamida;

(2S,4R)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-

carboxamida;

(2R,4S)-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-

carboxamida;

(2S,4R)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-

carboxamida;

(2R,4S)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-

carboxamida;

(2S,4R)-2-ciclohexil-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-4-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)(3-((metilsulfonil)metileno)azetidin-1-il)metanona;

(2S,4R)-4-etil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-4-etil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2S,4S)-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-2-ciclohexil-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)piperidina-1-carboxamida;

(S,E)-4,4-dimetil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida

(R,E)-4,4-dimetil-N-(3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-2-(4-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-2-(4-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-2-(3-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-2-(2-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-2-(2-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-4-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-4-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-2-(ciclohex-1-en-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-2-(ciclopent-1-en-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-2-(ciclopent-1-en-1-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;
 (2S,4S)-4-fluoro-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 rac-(2S,4R)-4-hidroxi-4-metil-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-2-ciclopentil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-4-(difluorometil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-4-etil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-etil-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-etil-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (S,E)-N-(3-(metilsulfonil)alil)-5-fenil-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxamida;

(2R,4S)-4-(fluorometil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-N-((R,E)-1-metoxi-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(S)-4,4-difluoro-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-4-metoxi-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-N-((S,E)-1-ciclobutil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-N-((S,E)-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-2-fenil-N-((S,E)-5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-2-fenil-N-((R,E)-5,5,5-trifluoro-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-4-etoxi-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-2-(2-clorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-((R)-2,2,2-trifluoro-1-idrossietil)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-2-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;

N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenil-4-(2,2,2-

trifluoroetilideno)piperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R,6S)-2-metil-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-6-fenil-4-(trifluorometil)piperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-4-(2-fluoropropan-2-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-4-(2-fluoropropan-2-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-4-(2,2-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-4-(2,2-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-4-(ciclopropilmetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-4-(2-fluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-4-((S)-1-fluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-4-((R)-1-fluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-4-(etil-2,2,2-d₃)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2S,4R)-4-(clorometil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-4-(clorometil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (2R,4S)-N-((S,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)-4-(1,1-difluoroetil)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 (S)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-3-fenil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida;
 (2S,4S,5S)-4-etil-5-fluoro-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;
 rac-(2R,4R,5R)-4-etil-5-fluoro-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-4-(1,1-difluoroetil)-2-(2-fluorofenil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-1-carboxamida;

(2S,4R)-4-(etil-1,1-d₂)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2R,4S)-4-(etil-1,1-d₂)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida;

(2S,4S)-4-etil-5,5-difluoro-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida; y

(2R,4R)-4-etil-5,5-difluoro-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono; o una mezcla de isómeros geométricos E o Z de los compuestos mencionados anteriormente.

15. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 5, 8 y 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:

(2S,4R)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida.

16. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 5, 8 y 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:

(2R,4S)-4-(1,1-difluoroetil)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fenilpiperidina-1-carboxamida.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15 o 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono; o una mezcla de isómeros geométricos (E) o (Z) de los compuestos mencionados anteriormente.

18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5, 9 y 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

2-((2R,4S)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((S,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)acetamida;

2-((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)acetamida;

2-((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((Z)-3-(metilsulfonil)alil)acetamida;

2-((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)acetamida;

2-((2R,4S)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((E)-3-(metilsulfonil)alil)acetamida;

2-((2S,4R)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((S,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)acetamida;

2-((2R,4S)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((R,Z)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)acetamida; y

2-((2R,4S)-4-metil-2-fenilpiperidin-1-il)-N-((Z)-3-(metilsulfonil)alil)acetamida.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono; o una mezcla de isómeros geométricos E o Z de los compuestos mencionados anteriormente.

20. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 8-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W es W².

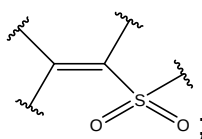
21. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5, 8 o 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es:

rac-2-cloro-4-((2S,4R)-4-metil-1-propiloilpiperidin-2-il)benzonitrilo.

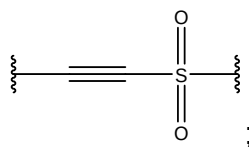
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cuando se especifica la configuración estereoquímica R o S en uno o más carbonos quirales, el compuesto incluye una mezcla de configuraciones R o S en ese carbono; o una mezcla de isómeros geométricos E o Z de los compuestos mencionados anteriormente.

23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

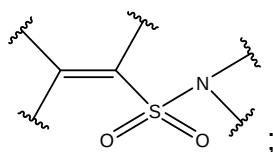
24. Un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa en un paciente que necesita del mismo, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
25. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.
26. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 25, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de las vías hepatobiliares, cáncer de las vías urinarias, cáncer de cerebro, cáncer de piel y cáncer MSI-H.
27. Un procedimiento de inhibición de la helicasa WRN (helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner) en un sujeto que necesita de dicha inhibición, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
28. Un procedimiento de inhibición de la helicasa WRN (helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner) que comprende efectuar una modificación covalente no natural en la cisteína 727 como se establece en la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma, la modificación es el resultado de una reacción de formación de enlace entre un electrófilo y la cisteína 727 como se establece en la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma, en la que un átomo de azufre en el residuo de cisteína se somete a una reacción con el electrófilo.
29. El procedimiento de la reivindicación 28, en el que el electrófilo comprende al menos un resto químico seleccionado del grupo que consiste en: una vinil sulfona, una alquinil sulfona, una vinil sulfonamida, un vinil sulfóxido, un alquinil sulfóxido, una vinil sulfoximina, una alquinil sulfoximina, una acrilamida, un acrilonitrilo, un alquinonitrilo, una enona, una inona, un enoato y un inoato.
30. El procedimiento de la reivindicación 29, en el que:
la vinil sulfona está representada por la estructura



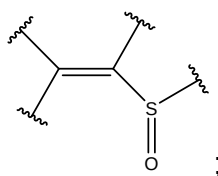
la alquínil sulfona está representada por la estructura



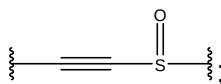
la vinil sulfonamida está representada por la estructura



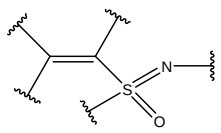
el vinil sulfóxido está representado por la estructura



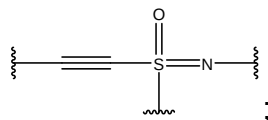
el alquínil sulfóxido está representado por la estructura



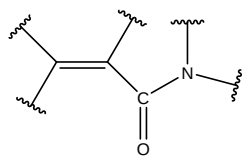
la vinil sulfoximina está representada por la estructura



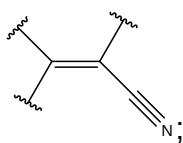
la alquínil sulfoximina está representada por la estructura



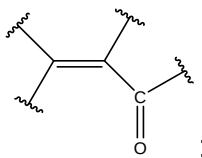
la acrilamida está representada por la fórmula



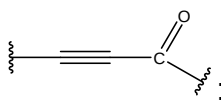
el acrilonitrilo está representado por la estructura



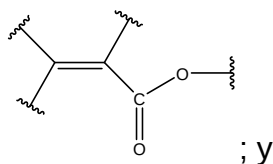
la enona está representada por la estructura



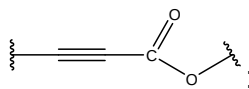
la inona está representada por la estructura



el enoato está representado por la estructura



el inoato está representado por la estructura

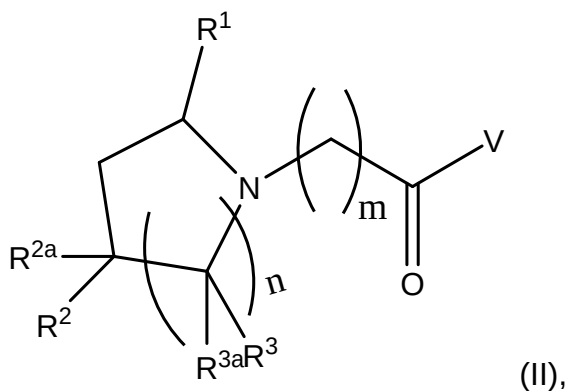


en el que:



representa un posible punto de unión del resto químico al resto del electrófilo.

31. Un compuesto de fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo o cicloalqueno de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es H, halo, hidroxi, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido u -O- (alquilo

C_1-C_6);

R^{2a} es H o alquilo C_1-C_6 ;

o R^2 y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos forman un cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, o =-(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido);

n es 1 o 2;

m es 0 o 1;

R^3 y R^{3a} son cada uno independientemente H, halo o alquilo C_1-C_6 ;

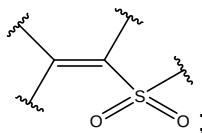
o $C(R^2)(R^{2a})$ y el $C(R^3)(R^{3a})$ contiguo cuando n es 2 se toman conjuntamente para formar un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido; y

V comprende un electrófilo que reacciona y forma un enlace covalente con el átomo de azufre en la cisteína 727 como se establece en la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma.

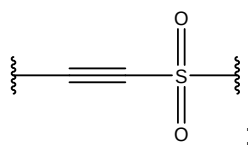
32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el electrófilo comprende al menos un resto químico seleccionado del grupo que consiste en: una vinilsulfona, una alquinilsulfona, una vinilsulfonamida, un vinilsulfóxido, un alquinilsulfóxido, una vinilsulfoximina, una alquinosulfoximina, una acrilamida, un acrilonitrilo, un alquinonitrilo, una enona, una inona, un enoato y un inoato.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

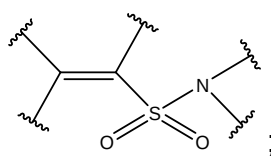
la vinil sulfona está representada por la estructura



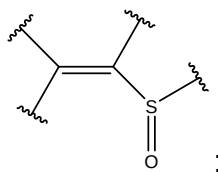
la alquinil sulfona está representada por la estructura



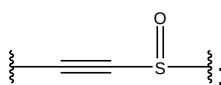
la vinil sulfonamida está representada por la estructura



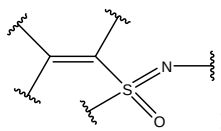
el vinil sulfóxido está representado por la estructura



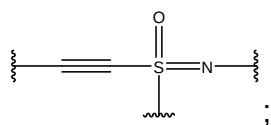
el alquínil sulfóxido está representado por la estructura



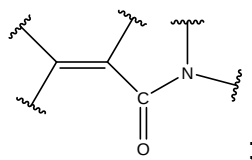
la vinil sulfoximina está representada por la estructura



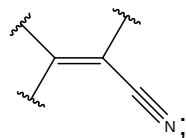
la alquínil sulfoximina está representada por la estructura



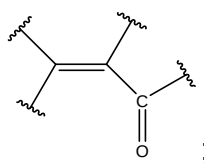
la acrilamida está representada por la fórmula



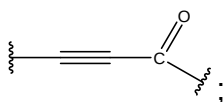
el acrilonitrilo está representado por la estructura



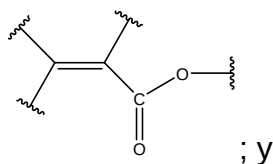
la enona está representada por la estructura



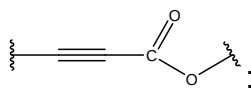
la inona está representada por la estructura



el enoato está representado por la estructura



el inoato está representado por la estructura



en el que:

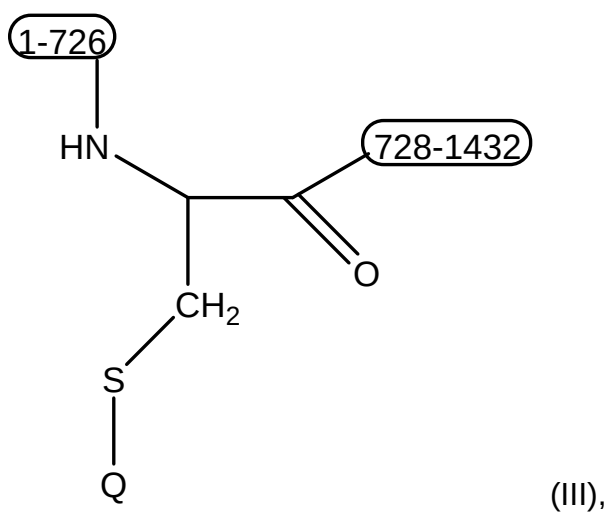


representa un posible punto de unión del resto químico al resto del electrófilo.

34. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 31-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
35. Un procedimiento para tratar una enfermedad proliferativa en un paciente que necesita del mismo, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 31-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
36. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 35, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.
37. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 36, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de las vías hepatobiliares, cáncer de las vías urinarias, cáncer de cerebro, cáncer de piel y cáncer MSI-H.
38. Un procedimiento de inhibición de la helicasa WRN (helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner) en un sujeto que necesita de dicha inhibición, comprendiendo el procedimiento administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con una

cualquiera de las reivindicaciones 31-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

39. Una proteína helicasa WRN modificada que comprende un fragmento de molécula pequeña no natural que tiene un enlace covalente a la cisteína 727 de la proteína helicasa WRN, en la que la proteína helicasa WRN modificada comprende la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma; y tiene la estructura de fórmula (III):



en el que:

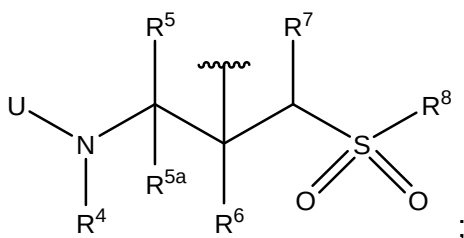
S es el átomo de azufre de la cisteína 727 en la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma;

(1-726) y (728-1432) representan las posiciones de aminoácidos 1-726 y 728-1432 respectivamente de la SEQ ID NO: 1 o una variante de la misma; y

Q es Q¹, Q² o Q³;

en el que:

Q¹ es:



en el que:

 indica el punto de unión;

R^4 es H;

R^5 es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido;

R^{5a} es H;

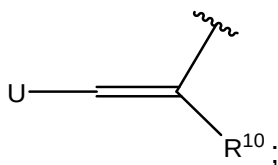
R^6 es H;

o R^4 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se muestra unido y R^5 , R^{5a} , y R^6 conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos forman un anillo azetidínico;

R^7 es H; y

R^8 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

Q^2 es:

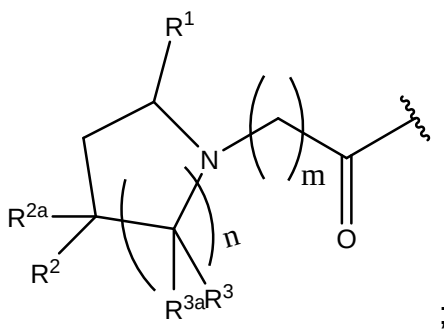


en el que:

 indica el punto de unión; y

R^{10} es H o alquilo C_1-C_6 ; y

U es:



en el que:

 indica el punto de unión;

R^1 es un arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo o cicloalquénico de cinco a seis miembros opcionalmente sustituido;

R^2 es H, halo, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido u -O- (alquilo

C₁-C₆);

R^{2a} es H o alquilo C₁-C₆;

o R² y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos forman un cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, o =-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido);

n es 1 o 2;

m es 0 o 1; y

R³ y R^{3a} son cada uno independientemente H, halo o alquilo C₁-C₆;

o C(R²)(R^{2a}) y el C(R³)(R^{3a}) contiguo cuando n es 2 se toman conjuntamente para formar un arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido.

40. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con la reivindicación 39, en la que:

los sustituyentes opcionales del arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido de R¹ son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y ciano;

los sustituyentes opcionales del alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido de R² son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, deuterio y cicloalquilo C₃-C₆; y

los sustituyentes opcionales del =-(alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido) formado por R² y R^{2a} conjuntamente con los átomos de carbono a los que se muestran unidos, son 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo.

41. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con la reivindicación 39 o 40, en la que:

el arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido de R¹ es 3-cloro-4-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-cloro-3-cianofenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 3-clorofenilo, 3-cloro-5-cianofenilo, 3,5-difluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo o 2-clorofenilo;

el alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido de R² es metilo, trifluorometilo, etilo, clorometilo, difluorometilo, fluorometilo, difluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1-hidroxietilo, fluoroetilo, fluoropropanilo, ciclopentilmetilo, etilo-2,2,2-d₃ o etilo-1,1-d₂;

el arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido de R² es fenilo;

el cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido de R² es ciclopentilo o

ciclopropilo;

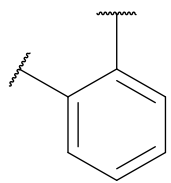
el alquilo C_1-C_6 de R^{2a} es metilo;

el cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido formado por R^2 y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos es ciclopropilo;

el $=$ -(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido) formado por R^2 y R^{2a} conjuntamente con el átomo de carbono al que se muestran unidos es $=-CF_3$;

el alquilo C_1-C_6 de R^3 y R^{3a} son metilo; y

el arilo C_6-C_{10} opcionalmente sustituido formado por $C(R^2)(R^{2a})$ y el $C(R^3)(R^{3a})$



contiguo tomados conjuntamente cuando n es 2 es

42. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 39-41, en la que n es 1.

43. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 39-41, en la que n es 2.

44. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 39-41, en la que m es 0.

45. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 39-41, en la que m es 1.

46. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 39-45, en la que Q es Q^1 .

47. La proteína helicasa WRN modificada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 39-45, en la que Q es Q^2 .

48. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 y 31-33, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

49. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 48, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.

50. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 50, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el cáncer se selecciona del

grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de las vías hepatobiliares, cáncer de las vías urinarias, cáncer de cerebro, cáncer de piel y cáncer MSI-H.