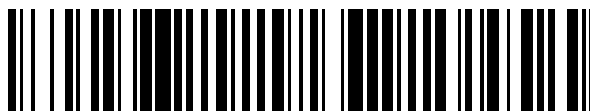


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 718**

51 Int. Cl.:

C07D 211/30 (2006.01) **A61K 31/4523** (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) **A61P 27/02** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2010 E 10707470 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 2414330**

54 Título: **Derivados de piperidina y piperazina como inhibidores de la autotaxina**

30 Prioridad:

02.04.2009 EP 09004856

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

13.09.2013

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**SCHIEMANN, KAI;
SCHULTZ, MELANIE y
STAEHLE, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 422 718 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 piperidina y piperazina como inhibidores de la autotaxina.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a derivados de piperidina y piperazina como inhibidores de la autotaxina y el uso de estos compuestos para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas, que están causadas, mediadas y/o se propagan por un aumento en los niveles de ácido lisofosfatídico y/o la activación de la autotaxina, especialmente en diferentes cánceres.

Técnica previa

La autotaxina (ATX) es la enzima aparentemente responsable del aumento de los niveles de ácido lisofosfatídico (LPA) en la ascitis y el plasma de pacientes con cáncer de ovario (Xu y col., Clinical Cancer Research 1995, 1: 1223; Xu y col., Biochem. J. 1995, 309: 933) ya que es la encargada de transformar la lisofosfatidilcolina (LPC) en LPA (Tokumura y col., J. Biol. Chem. 2002, 277: 39436; Umezu-Gozo y col., J. Biol. Chem. 2002, 158: 227).

El LPA es un mediador lipídico intracelular que interviene en múltiples procesos biológicos y bioquímicos, como la contracción del músculo liso, la agregación de plaquetas y la apoptosis (Tigyi y col., Prog. Lipid Res. 2003, 42: 498; Mills y col., Nat. Rev. Cancer 2003, 3: 582; Lynch y col. Prost. Lipid Med. 2001, 64: 33). Adicionalmente, el LPA se encuentra en concentraciones elevadas en el plasma y en el líquido ascítico de pacientes con cáncer de ovario en fase inicial y terminal.

Se ha comprobado que el LPA promueve la proliferación de las células tumorales, así como su supervivencia, migración e invasión de tejidos adyacentes, lo que puede dar lugar a la formación de metástasis (Xu y col., Clinical Cancer Research 1995, 1: 1223; Xu y col., Biochem. J. 1995, 309: 933). Estos procesos biológicos y biopatológicos se inician a través de la activación de los receptores acoplados a proteína G por el LPA (Contos y col., Mol. Pharm. 2000, 58: 1188).

El aumento de los niveles de LPA, la alteración de la expresión del receptor y la alteración de las respuestas a LPA pueden contribuir al inicio, progresión o resolución del cáncer de ovario. Adicionalmente, también es posible que el LPA esté implicado en cánceres de próstata, mama, melanoma, cabeza y cuello, intestino y tiroides.

Por todos estos motivos es deseable reducir el nivel de LPA durante el curso del tratamiento de los pacientes con tumores. Esto puede conseguirse mediante la inhibición de enzimas que están implicadas en la biosíntesis del LPA, como la ATX (Sano y col., J. Biol. Chem. 2002, 277: 21197; Aoki y col., J. Biol. Chem. 2003, 277: 48737).

La ATX pertenece a la familia de las nucleótido pirofosfatasas y fosfodiesterasas (Goding y col., Immunol. Rev. 1998, 161: 11). Esto representa un punto de inicio importante para la terapia antitumoral (Mills y col. Nat. Rev. Cancer 2003, 3: 582; Goto y col. J. Cell. Biochem. 2004, 92: 1115), ya que se expresa de forma creciente en tumores y lleva a cabo la proliferación de las células tumorales y la invasión en los tejidos adyacentes pudiendo llevar ambas a la formación de metástasis (Nam y col. 2000, Oncogene, Vol. 19, página 241). Además, en el transcurso de la angiogénesis, la ATX junto con otros factores antiangiogénicos provoca la formación de vasos sanguíneos (Nam y col. Cancer Res. 2001, 61: 6938). La angiogénesis es un proceso importante durante el crecimiento tumoral ya que asegura el suministro de nutrientes al tumor. Por tanto, la inhibición de la angiogénesis es un punto de inicio importante en el cáncer y para el tratamiento tumoral, mediante la cual el tumor se verá privado de alimento (Folkman, Nature Reviews Drug Discovery 2007, 6: 273-286).

Los estudios de mutagénesis sugieren una función esencial del dominio fosfodiesterasa (PDE) de la ATX para la generación de LPA. Puesto que este dominio PDE en particular comparte una pequeña homología con otras PDE conocidas, se considera que puede ser susceptible a nuevas entidades químicas.

No se prevén efectos adversos graves para la inhibición de ATX ya que el LPA implicado en la curación de heridas en este contexto se produce por cualquier otra vía.

Puesto que la ATX es una diana relativamente novedosa, la cantidad de datos preclínicos sobre la producción de proteínas, en ensayos *in vitro* e *in vivo*, es bastante limitada. No se han descrito modelos celulares dependientes de diana, aunque el LPA en sí es un excelente biomarcador para seguir la inhibición de la ATX *in vitro* e *in vivo*. No hay disponible información estructural ni compuestos de referencia.

Los compuestos capaces de inhibir la ATX se describen en Peng y col. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17: 1634-1640). En este artículo se describen compuestos que representan análogos lipídicos que, estructuralmente, no comparten similitudes con los compuestos de la presente invención.

5

Otros documentos previos en la técnica son los siguientes:

En el documento WO 2002/102380 se describen carbociclos y heterociclos monocíclicos o bicíclicos como inhibidores del factor Xa. En la solicitud de patente no se menciona la inhibición de la autotaxina.

10

El documento WO 2003/097615 está dirigido al tratamiento de enfermedades fibroproliferativas, como la neuropatía diabética, que supone la identificación de una molécula pequeña no peptídica que se une selectivamente al receptor quinasa del factor de crecimiento transformante beta y la administración de la molécula a personas. En la solicitud de patente no se menciona la inhibición de la autotaxina.

15

El documento US 2003/0139431 se refiere al uso de derivados quinazolina y quinolina-guanidina para el tratamiento de la incontinencia urinaria, dolor, trastornos de la memoria, enfermedades endocrinas, comportamiento psicótico, diabetes, hipertensión y trastornos gastrointestinales. En la solicitud de patente no se menciona la inhibición de la autotaxina.

20

En el documento WO 2004/099192 se describen ácidos carboxílicos heterociclos sustituidos que se pueden usar en el tratamiento de trastornos metabólicos. En la solicitud de patente no se menciona la inhibición de la autotaxina.

25

El documento WO 2005/003100 aborda el uso de derivados de quinazolina para el tratamiento de las enfermedades mediadas por el inhibidor de la tubulina, como el cáncer, enfermedades autoinmunes, síndrome linfoproliferativo autoinmune, inflamación e infecciones víricas. En la solicitud de patente no se menciona la inhibición de la autotaxina.

30

En el documento WO 2006/062972 se describen compuestos heterocíclicos que funcionan como inhibidores selectivos de enzimas serina proteasas de la cascada de coagulación y pueden usarse para el tratamiento de los trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable y síndrome coronario agudo. En la solicitud de patente no se menciona la inhibición de la autotaxina.

35

El documento WO 2006/072828 va dirigido a compuestos quinolina heteroaromáticos que sirven como inhibidores de PDE, en especial, inhibidores de PDE10. Estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, como trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos del movimiento, trastornos del estado de ánimo y trastornos neurodegenerativos. En la solicitud de patente no se menciona la inhibición de la autotaxina.

40

En el documento WO 2006/074147 se describe la 4-arioamino-quinazolina como activador de la cascada de la caspasa 3 que pueden usarse para el tratamiento del cáncer, enfermedades autoinmunes, síndrome linfoproliferativo autoinmune, hiperplasia de células sinoviales, inflamación e infecciones víricas. En la solicitud de patente no se menciona la inhibición de la autotaxina.

45

En el documento WO 2006/108107 se aborda el uso de derivados de diarilamina que son moduladores del receptor nuclear de hormonas esteroideas y pueden usarse para el tratamiento de la hipopotasemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, aterosclerosis y obesidad. En la solicitud de patente no se menciona la inhibición de la autotaxina.

50

El documento WO 2007/030582 se refiere a compuestos alquilamina como inhibidores de la función del canal de potasio 1 que son útiles para el tratamiento de la arritmia, de la fibrilación auricular, el aleteo auricular, las arritmias supraventriculares, los trastornos digestivos, la esofagitis y el asma. En la solicitud de patente no se menciona la inhibición de la autotaxina.

55

En el documento WO 2007/076034 se describen compuestos areno bicíclicos fusionados que funcionan como inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis C y pueden usarse para el tratamiento de la hepatitis C o de otras infecciones víricas. En la solicitud de patente no se menciona la inhibición de la autotaxina.

60

En el documento WO 2007/110868 se describen nuevos compuestos heterocíclicos que muestran una actividad antagonista de los receptores de dopamina, preferiblemente del receptor D4, y/o una actividad inhibitoria de PDE5. Estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de la disminución de la libido, trastornos del orgasmo y disfunción eréctil. En la solicitud de patente no se menciona la inhibición de la autotaxina.

65

El documento WO 2008/060621 está dirigido a aminopirrolidinas como antagonistas de receptores de quimioquinas. En la solicitud de patente no se menciona la inhibición de la autotaxina.

5 El documento WO 2008/091580 se refiere a amidas y métodos para el control de enfermedades de plantas causadas por un patógeno fúngico. En la solicitud de patente no se menciona la inhibición de la autotaxina.

Incluso otros documentos previos en la técnica son los siguientes:

10 En el documento WO 2004/113323 se describen derivados de quinolil amida como antagonistas de CCR-5.

En el documento WO 2008/008453 se describen compuestos de piperazina heterocíclicos sustituidos con actividad antagonista de CXCR3.

15 En el documento WO 2007/115805 se describen inhibidores de la quinasa Aurora.

En el documento WO 2007/109238 se describen compuestos de piridina heterocíclicos sustituidos con actividad antagonista de CXCR3.

20 En el documento WO 2006/113140 se describen nuevos compuestos útiles como antagonistas del receptor de bradicinina B1.

25 En el documento US 5.977.102 se describen pirimido[5,4-d]pirimidinas, fármacos que contienen estos compuestos, su uso y los procesos para su preparación.

Palani A y col. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2004, 14: 1791-1794).

30 En el documento US 2006/178399 se describen derivados heterocíclicos que contienen nitrógeno y fármacos que contienen los mismos como principio activo.

En el documento WO 02/079190 se describen indoles 3-sustituidos como antagonistas de quimioquinas.

35 En el documento US 2004/138226 se describen inhibidores de la 17-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3 para el tratamiento de enfermedades dependientes de andrógenos.

Ting y col. (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15(5): 1375-1378).

40 En el documento WO 2005/097774 se describen derivados de 4-alkil y 4-alkanoil-piperidina sustituidos y su uso como antagonistas de la neuroquinina.

Boecker A. y col. (Chem Med Chem 2007, 2(7): 1000-1005).

45 En el documento WO 2007/097937 se describen derivados de pirrolidina como inhibidores de Erk.

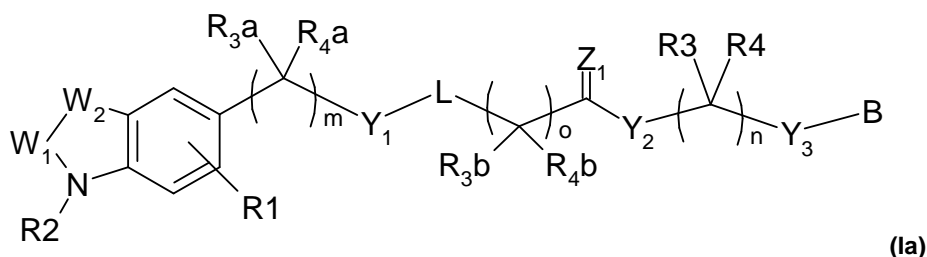
En el documento WO 01/77101 se describen compuestos químicos.

50 La cita de cualquier referencia en esta solicitud no supone la admisión de que esta referencia es la técnica previa relevante a esta solicitud.

Descripción de la invención

55 La presente invención tiene el objeto de proporcionar nuevos inhibidores de la autotaxina.

El objeto de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente en un aspecto proporcionando compuestos según la fórmula (Ia)

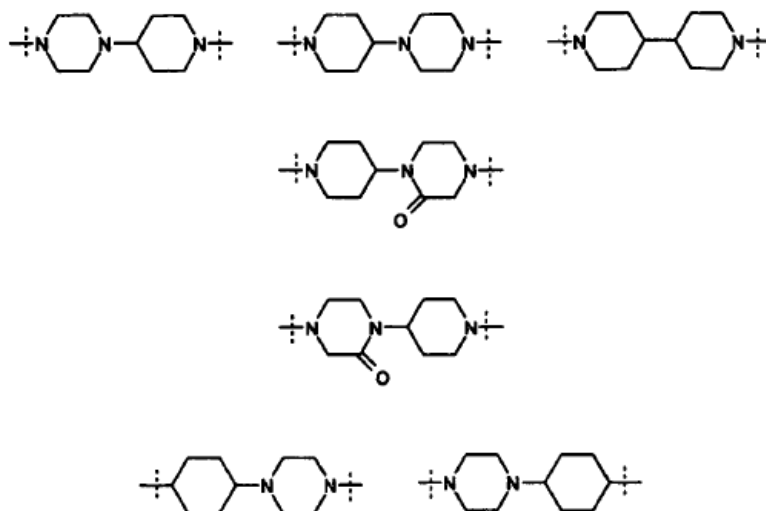


60

ES 2 422 718 T3

donde:

- W₁, W₂ juntos forman independientemente «-N=N-, -C(O)-O-, -C(O)-S-, -C(S)-N(R5a)- y -N=C[N(R8)(R9)]-»;
- 5 Y₁ se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(O)-, -C(S)-, -S(O)₂-, -N(R10)-C(O)- y -C(O)-N(R11)-»;
- 10 Y₂ se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(R12)(R13)-, -O-, -N(R14)-, -C(O)-, -C(O)-NH- y enlace sencillo»;
- Y₃ se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-O-, -C(O)- y enlace sencillo»;
- 15 Z₁ se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «O»;
- L se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:



- 20 B se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «heterociclilo, arilo y heteroarilo», en donde el «heterociclilo, arilo y heteroarilo» pueden estar sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por: (i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -SF₃, -N₃, -NH₂, -NHX1, -NX2X3, -NO₂, -OH, =O, -OCF₃, -SCF₃, -OCHF₂, -SCHF₂, -SH, -O-SO₃H, -OP(O)(OH)₂, -CHO, -COOH, -C(O)NH₂, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -C(O)-X4, -C(O)O-X5, -C(O)NH-X6, -C(O)NX7X8, -O-X9, -O(-X10-O)_a-H (a = 1, 2, 3, 4, 5), -O(-X11-O)_b-X12 (b = 1, 2, 3, 4, 5), -OC(O)-X13, -OC(O)-O-X14, -OC(O)-NHX15, -OC(O)-NX16X17, -OP(O)(OX18)(OX19), -OSi(X20)(X21)(X22), -OS(O₂)-X23, -NHC(O)-NH₂, -NHC(O)-X24, -NX25C(O)-X26, -NH-C(O)-O-X27, -NH-C(O)-NH-X28, -NH-C(O)-NX29X30, -NX31-C(O)-O-X32, -NX33-C(O)-NH-X34, -NX35-C(O)-NX36X37, -NHS(O₂)-X38, -NX39S(O₂)-X40, -S-X41, -S(O)-X42, -S(O₂)-X43, -S(O₂)NH-X44, -S(O₂)NX45X46, -S(O₂)O-X47, -P(O)(OX48)(OX49), -Si(X50)(X51)(X52), -C(NH)-NH₂, -C(NX53)-NH₂, -C(NH)-NHX54, -C(NH)-NX55X56, -C(NX57)-NHX58, -C(NX59)-NX60X61, -NH-C(O)-NH-O-X62, -NH-C(O)-NX63-O-X64, -NX65-C(O)-NX66-O-X67, -N(-C(O)-NH-O-X68)₂, -N(-C(O)-NX69-O-X70)₂, -N(-C(O)-NH-O-X71)(-C(O)-NX72-O-X73), -C(S)-X74, -C(S)-O-X75, -C(S)-NH-X76, -C(S)-NX77X78, -C(O)-NH-O-X79, -C(O)-NX80-O-X81, -C(S)-NH-O-X82, -C(S)-NX83-O-X84, -C(O)-NH-NH-X85, -C(O)-NH-NX86X87, -C(O)-NX88-NX89X90, -C(S)-NH-NH-X91, -C(S)-NH-NX92X93, -C(S)-NX94-NX95X96, -C(O)-C(O)-O-X97, -C(O)-C(O)-NHX98, -C(O)-C(O)-NX99X100, -C(S)-C(O)-O-X101, -C(O)-C(S)-O-X102, -C(S)-C(S)-O-X103, -C(S)-C(O)-NH₂, -C(S)-C(O)-NHX104, -C(S)-C(O)-NX105X106, -C(S)-C(S)-NH₂, -C(S)-C(S)-NHX107, -C(S)-C(S)-NX108X109, -C(O)-C(S)-NH₂, -C(O)-C(S)-NHX110 y -C(O)-C(S)-NX111X112»;
- 45 donde X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X8, X9, X10, X11, X12, X13, X14, X15, X16, X17, X18, X19, X20, X21, X22, X23, X24, X25, X26, X27, X28, X29, X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39, X40, X41, X42, X43, X44, X45, X46, X47, X48, X49, X50, X51, X52, X53, X54, X55, X56, X57, X58, X59, X60, X61, X62, X63, X64, X65, X66, X67, X68, X69, X70, X71, X72, X73, X74, X75, X76, X77, X78, X79, X80, X81, X82, X83, X84, X85, X86,

ES 2 422 718 T3

X87, X88, X89, X90, X91, X92, X93, X94, X95, X96, X97, X98, X99, X100, X101, X102, X103, X104, X105, X106, X107, X108, X109, X110, X111 y X112 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo» y donde alternativamente X7, X8 y/o X16, X17 y/o X29, X30 y/o X36, X37 y/o X45, X46 y/o X55, X56 y/o X60, X61 y/o X77, X78 y/o X86, X87 y/o X89, X90 y/o X92, X93 y/o X95, X96 y/o X99, X100 y/o X105, X106 y/o X108, X109 y/o X111 y X112, respectivamente, juntos también pueden formar un «heterociclilo»;

donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente entre sí con uno o más sustituyentes V idénticos o diferentes;

R1, R2, R3, R3a, R3b, R4, R4a, R4b, R5, R5a, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «V»; alternativamente, R3a y R4a, R3b y R4b, así como R3 y R4 juntos pueden formar «cicloalquilo» o «heterociclilo»;

V se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por: (i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -SF₃, -N₃, -NH₂, -NHA1, -NA2A3, -NO₂, -OH, =O, -OCF₃, -SCF₃, -OCHF₂, -SCHF₂, -SH, -O-SO₃H, -OP(O)(OH)₂, -CHO, -COOH, -C(O)NH₂, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -C(O)-A4, -C(O)-O-A5, -C(O)NH-A6, -C(O)NA7A8, -O-A9, -O-(A10-O)_a-H (a = 1, 2, 3, 4, 5), -O-(A11-O)_b-A12 (b = 1, 2, 3, 4, 5), -OC(O)-A13, -OC(O)-O-A14, -OC(O)-NHA15, -O-C(O)-NA16A17, -OP(O)(OA18)(OA19), -OSi(A20)(A21)(A22), -OS(O₂)-A23, -NHC(O)-NH₂, -NHC(O)-A24, -NA25C(O)-A26, -NH-C(O)-O-A27, -NH-C(O)-NH-A28, -NH-C(O)-NA29A30, -NA31-C(O)-O-A32, -NA33-C(O)-NH-A34, -NA35-C(O)-NA36A37, -NHS(O₂)-A38, -NA39S(O₂)-A40, -S-A41, -S(O)-A42, -S(O₂)-A43, -S(O₂)NH-A44, -S(O₂)NA45A46, -S(O₂)O-A47, -P(O)(OA48)(OA49), -Si(A50)(A51)(A52), -C(NH)-NH₂, -C(NA53)-NH₂, -C(NH)-NHA54, -C(NH)-NA55A56, -C(NA57)-NHA58, -C(NA59)-NA60A61, -NH-C(O)-NH-O-A62, -NH-C(O)-NA63-O-A64, -NA65-C(O)-NA66-O-A67, -N(-C(O)-NH-O-A68)₂, -N(-C(O)-NA69-O-A70)₂, -N(-C(O)-NH-O-A71)(-C(O)-NA72-O-A73), -C(S)-A74, -C(S)-O-A75, -C(S)-NH-A76, -C(S)-NA77A78, -C(O)-NH-O-A79, -C(O)-NA80-O-A81, -C(S)-NH-O-A82, -C(S)-NA83-O-A84, -C(O)-NH-NH-A85, -C(O)-NH-NA86A87, -C(O)-NA88-NA89A90, -C(S)-NH-NH-A91, -C(S)-NH-NA92A93, -C(S)-NA94-NA95A96, -C(O)-C(O)-O-A97, -C(O)-C(O)-NH₂, -C(O)-C(O)-NHA98, -C(O)-C(O)-NA99A100, -C(S)-C(O)-O-A101, -C(O)-C(S)-O-A102, -C(S)-C(S)-O-A103, -C(S)-C(O)-NH₂, -C(S)-C(O)-NHA104, -C(S)-C(O)-NA105A106, -C(S)-C(S)-NH₂, -C(S)-C(S)-NHA107, -C(S)-C(S)-NA108A109, -C(O)-C(S)-NH₂, -C(O)-C(S)-NHA110 y -C(O)-C(S)-NA111A112»;

en donde A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A56, A57, A58, A59, A60, A61, A62, A63, A64, A65, A66, A67, A68, A69, A70, A71, A72, A73, A74, A75, A76, A77, A78, A79, A80, A81, A82, A83, A84, A85, A86, A87, A88, A89, A90, A91, A92, A93, A94, A95, A96, A97, A98, A99, A100, A101, A102, A103, A104, A105, A106, A107, A108, A109, A110, A111 y A112 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo» y donde alternativamente A7, A8 y/o A16, A17 y/o A29, A30 y/o A36, A37 y/o A45, A46 y/o A55, A56 y/o A60, A61 y/o A77, A78 y/o A86, A87 y/o A89, A90 y/o A92, A93 y/o A95, A96 y/o A99, A100 y/o A105, A106 y/o A108, A109 y/o A111 y A112, respectivamente, juntos también pueden formar un «heterociclilo»;

donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente entre sí con uno o más sustituyentes V idénticos o diferentes;

m es independientemente 0 o 1;

55 n es independientemente 0, 1 o 2;

o es independientemente 0 o 1;

en donde los siguientes terminos tienen los siguientes significados:

60 los términos «alquilo» o «A», así como otros grupos que tienen el prefijo «alc» o «alq» hacen referencia a radicales de hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que pueden ser cadenas ramificadas o lineales y tienen de 1 a 8 átomos de carbono;

65 el término «cicloalquilo» se refiere a grupos/radicales de hidrocarburos cíclicos no aromáticos saturados o parcialmente insaturados, que tienen de 1 a 3 anillos que contienen de 3 a 20 átomos de carbono,

el término «heterociclilo» se refiere a un sistema mono o policíclico de 3 a 20 átomos de anillo que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre que son idénticos o diferentes, en donde el sistema cíclico puede estar saturado, mono o poliinsaturado, aunque no puede ser aromático,

5

el término «arilo» se refiere a un sistema de hidrocarburo aromático mono o policíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono,

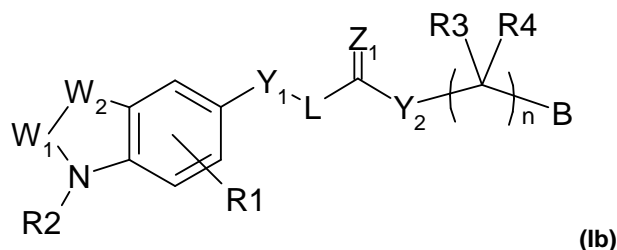
el término «heteroarilo» se refiere a un radical hidrocarburo aromático mono o policíclico de 3 a 15 átomos que comprende al menos 1, donde también es apropiado 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes.

10

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

15

El objeto de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente en un aspecto proporcionando compuestos según la fórmula (Ib)



20

donde:

W_1, W_2 juntos forman independientemente «-N=N-, -C(O)-O-, -C(O)-S- y -N=C[N(R8)(R9)]-»;

25

Y_1 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(O)-, -N(R10)-C(O)- y -C(O)-N(R11)-»;

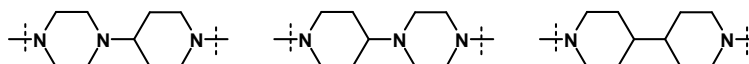
30

Y_2 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(R12)(R13)-, -O-, -N(R14)-, -C(O)-NH- y enlace sencillo»;

35

Z_1 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «O»;

L se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:



40

B se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «heterociclilo, arilo y heteroarilo», en donde el «heterociclilo, arilo y heteroarilo» pueden estar sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por: (i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -N₃, -NH₂, -NHX1, -NX2X3, -NO₂, -OH, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -O-SO₃H, -OP(O)(OH)₂, -CHO, -COOH, -C(O)NH₂, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -C(O)-X4, -C(O)O-X5, -C(O)NH-X6, -C(O)NX7X8, -O-X9, -O(-X10-O)_a-H (a = 1, 2, 3, 4, 5), -O(-X11-O)_b-X12 (b = 1, 2, 3, 4, 5), -OC(O)-X13, -OC(O)-O-X14, -OC(O)-NHX15, -O-C(O)-NX16X17, -OP(O)(OX18)(OX19), -OSi(X20)(X21)(X22), -OS(O₂)-X23, -NHC(O)-NH₂, -NHC(O)-X24, -NX25C(O)-X26, -NH-C(O)-O-X27, -NH-C(O)-NH-X28, -NH-C(O)-NX29X30, -NX31-C(O)-O-X32, -NX33-C(O)-NH-X34, -NX35-C(O)-NX36X37, -NHS(O₂)-X38, -NX39S(O₂)-X40, -S-X41, -S(O)-X42, -S(O₂)-X43, -S(O₂)NH-X44, -S(O₂)NX45X46, -S(O₂)O-X47, -P(O)(OX48)(OX49), -Si(X50)(X51)(X52), -C(NH)-NH₂, -C(NX53)-NH₂, -C(NH)-NHX54, C(O)-NH-O-X62, -NH-C(O)-NX63-O-X64, -NX65-C(O)-NX66-O-X67, -N(-C(O)-NH-O-X68)₂, -N(-C(O)-NX69-O-X70)₂, -N(-C(O)-NH-O-X71)(-C(O)-NX72-O-X73), -C(S)-X74, -C(S)-O-X75, -C(S)-NH-X76, -C(S)-NX77X78, -C(O)-NH-O-X79, -C(O)-NX80-O-X81, -C(S)-NH-O-X82, -C(S)-NX83-O-X84, -C(O)-NH-NH-X85, -C(O)-NH-NX86X87, -C(O)-NX88-NX89X90, -C(S)-NH-NH-X91, -C(S)-NH-NX92X93, -C(S)-NX94-NX95X96, -C(O)-C(O)-O-X97, -C(O)-C(O)-NH₂, -C(O)-C(O)-NHX98, -C(O)-C(O)-NX99X100, -C(S)-C(O)-O-X101, -C(O)-C(S)-O-X102, -C(S)-C(S)-O-X103, -C(S)-C(O)-NH₂, -C(S)-C(O)-NHX104, -C(S)-C(O)-NX105X106, -C(S)-C(S)-NH₂, -C(S)-C(S)-

55

ES 2 422 718 T3

NHX107, -C(S)-C(S)-NX108X109, -C(O)-C(S)-NH₂, -C(O)-C(S)-NHX110 y -C(O)-C(S)-NX111X112»;

donde X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X8, X9, X10, X11, X12, X13, X14, X15, X16, X17, X18, X19, X20, X21, X22, X23, X24, X25, X26, X27, X28, X29, X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39, X40, X41, X42, X43, X44, X45, X46, X47, X48, X49, X50, X51, X52, X53, X54, X55, X56, X57, X58, X59, X60, X61, X62, X63, X64, X65, X66, X67, X68, X69, X70, X71, X72, X73, X74, X75, X76, X77, X78, X79, X80, X81, X82, X83, X84, X85, X86, X87, X88, X89, X90, X91, X92, X93, X94, X95, X96, X97, X98, X99, X100, X101, X102, X103, X104, X105, X106, X107, X108, X109, X110, X111 y X112 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo» y donde alternativamente X7, X8 y/o X16, X17 y/o X29, X30 y/o X36, X37 y/o X45, X46 y/o X55, X56 y/o X60, X61 y/o X77, X78 y/o X86, X87 y/o X89, X90 y/o X92, X93 y/o X95, X96 y/o X99, X100 y/o X105, X106 y/o X108, X109 y/o X111 y X112, respectivamente, juntos también pueden formar un «heterociclilo»;

donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente entre sí con uno o más sustituyentes V idénticos o diferentes;

R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, y R15 se seleccionan independientemente entre sí a partir de grupo compuesto por: «V»;

V se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por: (i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -N₃, -NH₂, -NHA1, -NA2A3, -NO₂, -OH, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -O-SO₃H, -OP(O)(OH)₂, -CHO, -COOH, -C(O)NH₂, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -C(O)-A4, -C(O)O-A5, -C(O)NH-A6, -C(O)NA7A8, -O-A9, -O-(A10-O)_a-H (a = 1, 2, 3, 4, 5), -O-(A11-O)_b-A12 (b = 1, 2, 3, 4, 5), -OC(O)-A13, -OC(O)-O-A14, -OC(O)-NHA15, -O-C(O)-NA16A17, -OP(O)(OA18)(OA19), -OSi(A20)(A21)(A22), -OS(O₂)-A23, -NHC(O)-NH₂, -NHC(O)-A24, -NA25C(O)-A26, -NH-C(O)-O-A27, -NH-C(O)-NH-A28, -NH-C(O)-NA29A30, -NA31-C(O)-O-A32, -NA33-C(O)-NH-A34, -NA35-C(O)-NA36A37, -NHS(O₂)-A38, -NA39S(O₂)-A40, -S-A41, -S(O)-A42, -S(O₂)-A43, -S(O₂)NH-A44, -S(O₂)NA45A46, -S(O₂)O-A47, -P(O)(OA48)(OA49), -Si(A50)(A51)(A52), -C(NH)-NH₂, -C(NA53)-NH₂, -C(NH)-NHA54, -C(NH)-NA55A56, -C(NA57)-NHA58, -C(NA59)-NA60A61, -NH-C(O)-NH-O-A62, -NH-C(O)-NA63-O-A64, -NA65-C(O)-NA66-O-A67, -N(-C(O)-NH-O-A68)₂, -N(-C(O)-NA69-O-A70)₂, -N(-C(O)-NH-O-A71)(-C(O)-NA72-O-A73), -C(S)-A74, -C(S)-O-A75, -C(S)-NH-A76, -C(S)-NA77A78, -C(O)-NH-O-A79, -C(O)-NA80-O-A81, -C(S)-NH-O-A82, -C(S)-NA83-O-A84, -C(O)-NH-NH-A85, -C(O)-NH-NA86A87, -C(O)-NA88-NA89A90, -C(S)-NH-NH-A91, -C(S)-NH-NA92A93, -C(S)-NH-NA94-NA95A96, -C(S)-C(O)-O-A97, -C(O)-C(O)-NH₂, -C(O)-C(O)-NHA98, -C(O)-C(O)-NA99A100, -C(S)-C(O)-O-A101, -C(O)-C(S)-O-A102, -C(S)-C(S)-O-A103, -C(S)-C(O)-NH₂, -C(S)-C(O)-NHA104, -C(S)-C(O)-NA105A106, -C(S)-C(S)-NH₂, -C(S)-C(S)-NHA107, -C(S)-C(S)-NA108A109, -C(O)-C(S)-NH₂, -C(O)-C(S)-NHA110 y -C(O)-C(S)-NA111A112»;

en donde A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A56, A57, A58, A59, A60, A61, A62, A63, A64, A65, A66, A67, A68, A69, A70, A71, A72, A73, A74, A75, A76, A77, A78, A79, A80, A81, A82, A83, A84, A85, A86, A87, A88, A89, A90, A91, A92, A93, A94, A95, A96, A97, A98, A99, A100, A101, A102, A103, A104, A105, A106, A107, A108, A109, A110, A111 y A112 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo» y donde alternativamente A7, A8 y/o A16, A17 y/o A29, A30 y/o A36, A37 y/o A45, A46 y/o A55, A56 y/o A60, A61 y/o A77, A78 y/o A86, A87 y/o A89, A90 y/o A92, A93 y/o A95, A96 y/o A99, A100 y/o A105, A106 y/o A108, A109 y/o A111 y A112, respectivamente, juntos también pueden formar un «heterociclilo»;

donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente entre sí con uno o más sustituyentes V idénticos o diferentes;

n es independientemente 0, 1 o 2;

en donde los siguientes terminos tienen los siguientes significados:

los términos «alquilo» o «A», así como otros grupos que tienen el prefijo «alc» o «alq» hacen referencia a radicales de hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que pueden ser cadenas ramificadas o lineales y, preferiblemente, tienen de 1 a 8 átomos de carbono, es decir, alcanilos C₁-C₈, alquenilos C₂-C₈ y alquinilos C₂-C₈;

el término «cicloalquilo» se refiere a grupos/radicales de hidrocarburos cíclicos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados, que tienen de 1 a 3 anillos que contienen de 3 a 20, preferiblemente de 3 a 12, más preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono.

5 el término «heterociclilo» se refiere a un sistema mono o policíclico de 3 a 20, preferiblemente de 5 o 6 a 14 átomos de anillo que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, en particular nitrógeno, oxígeno y/o azufre que son idénticos o diferentes, en donde el sistema cíclico puede estar saturado, mono o poliinsaturado, aunque no puede ser aromático,

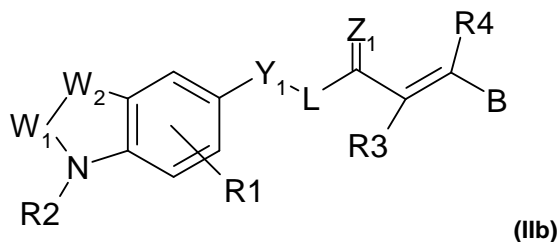
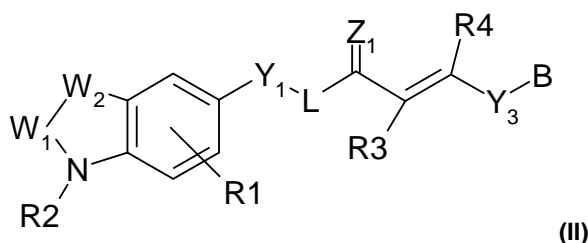
10 el término «arilo» se refiere a un sistema de hidrocarburos aromáticos mono o policíclicos que tiene de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono,

15 el término «heteroarilo» se refiere a un radical de hidrocarburo aromático mono o policíclico de 3 a 15, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 5, 6 o 7 átomos que comprende al menos 1, donde también es apropiado 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes.

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

20

En una realización preferida, se proporcionan compuestos según la fórmula (II) o (IIb),



25

donde, según la fórmula (Ia) o (Ib) como se define arriba:

30 Y_2 es, independientemente, un enlace simple;

30

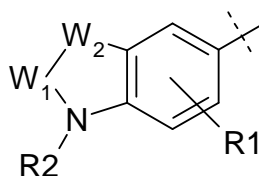
n es, independientemente, 2;

W_1 , W_2 , Y_1 , Y_3 , L , Z_1 , B , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados según la fórmula (Ia) o (Ib) como se define arriba;

35

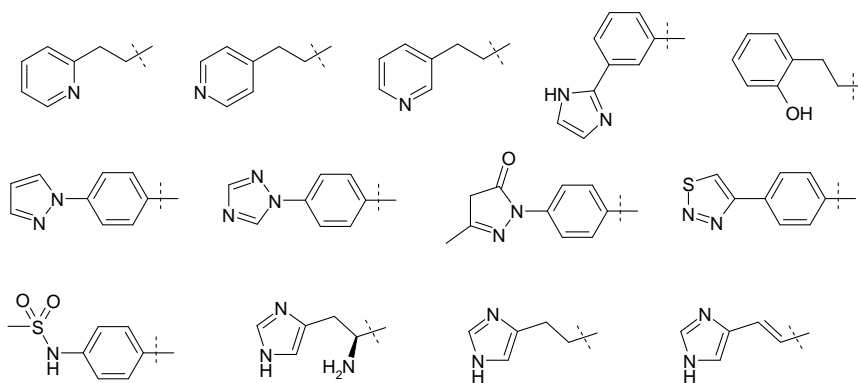
y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

40 En una realización preferida se proporcionan los compuestos según las fórmulas (Ia), (Ib) y (II) o (IIb) como se define arriba y las realizaciones preferidas anteriores, donde:



45

está independientemente sustituido con un grupo químico seleccionado a partir del grupo compuesto por:



y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

5

En una realización preferida adicional se proporcionan compuestos según las fórmulas (Ia), (Ib) y (II) o (IIb) como se define arriba y las realizaciones preferidas anteriores, donde:

W_1, W_2 juntos forman independientemente «-N=N-, -C(O)-O-, -C(O)-S- y -C(S)-N(R5a)-»;

10

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

En una realización preferida adicional se proporcionan compuestos según las fórmulas (Ia), (Ib) y (II) o (IIb) como se define arriba y las realizaciones preferidas anteriores, donde:

15

Y_1 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(O)-, -N(R10)-C(O)-, -C(O)-N(R11)- y -S(O)₂-»;

20

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

En una realización preferida adicional se proporcionan compuestos según las fórmulas (Ia), (Ib) y (II) o (IIb) como se define arriba y las realizaciones preferidas anteriores, donde:

25

Z_1 es independientemente «O»;

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

30

En una realización preferida adicional se proporcionan compuestos según las fórmulas (Ia), (Ib) y (II) o (IIb) como se define arriba y las realizaciones preferidas anteriores, donde:

B se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «(4-cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilo, [3,3']bitiofenil-5-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 2-(4-cloro-fenil)-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-(4-cloro-fenil)-ciclopropano-ilo, 2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilo, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2,3-difluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 2-metil-2H-indazol-3-ilo, 2-metil-5-fenil-furan-3-ilo, 2-piridin-2-ilo, 3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,4-difluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 3,5-bis-trifluorometil-fenilo, 3,5-dibromo-4-metil-fenilo, 3,5-dibromo-fenilo, 3,5-dicloro-4-fluoro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,5-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3'-trifluorometil-bifenil-2-ilo, 3-bromo-4-trifluorometoxi-fenilo, 3-bromo-5-cloro-fenilo, 3-bromo-5-fluoro-fenilo, 3-cloro-4,5-difluoro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-5-fluoro-fenilo, 3-cloro-5-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-fenilo, 4-(1,2,4-triazol-1-il)-fenilo, 4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazol-1-il)-fenilo, 4'-metil-bifenil-2-ilo, 4'-metil-bifenil-3-ilo, 4-bromo-2,6-difluoro-fenilo, 4-bromo-2-fluoro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-trifluorometoxi-fenilo, 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-ciano-fenilo, 4-difluorometoxi-fenilo, 4-difluorometilsulfanil-fenilo, 4-etil-fenilo, 4-fluoro-3,5-dimetil-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 4-isopropilfenilo, 4-metanosulfonil-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilo, 4-metil-3-trifluorometil-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metilsulfanil-fenilo, 4-nitro-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 4'-trifluorometil-bifenil-2-ilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-

50

ES 2 422 718 T3

sulfanil-fenilo, 5-bromo-benzofuran-2-ilo, 5-cloro-2-fluoro-3-trifluorometilo-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, fenilo y tetrahidrofuran-2-ilo»;

5 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

En una realización preferida adicional se proporcionan compuestos según las fórmulas (Ia), (Ib) y (II) o (IIb) como se define arriba y las realizaciones preferidas anteriores, donde:

10 R1, R2, R3, R3a, R3b, R4, R4a, R4b, R5, R5a, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14 y R15 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «hidrógeno, alquilo, metilo, etilo, isopropilo, halógeno, -F, -Br, -Cl, -CN, -CF₃, -SF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OCHF₂, -SCHF₂, -O-alquilo, -O-metilo, -S-alquilo, -S-metilo, -NO₂ y -S(O)₂-metilo»

15 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

En una realización preferida adicional se proporcionan compuestos según las fórmulas (Ia), (Ib) y (II) o (IIb) como se define arriba y las realizaciones preferidas anteriores, donde:

20 V se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «hidrógeno, alquilo, metilo, etilo, isopropilo, halógeno, -F, -Br, -Cl, -CN, -CF₃, -SF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OCHF₂, -SCHF₂, =O, -O-alquilo, -O-metilo, -S-alquilo, -S-metilo, -NO₂ y -S(O)₂-metilo»;

25 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

En una realización preferida adicional se proporcionan compuestos según las fórmulas (Ia), (Ib) y (II) o (IIb) como se define arriba y las realizaciones preferidas anteriores, donde:

30 m es independientemente 0 o 1;

n es independientemente 0, 1 o 2;

35 o es independientemente 0 o 1;

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

40

En una realización preferida adicional se proporcionan compuestos según las fórmulas (Ia), (Ib) y (II) o (IIb) como se define arriba y las realizaciones preferidas anteriores, donde:

45 W₁, W₂ juntos forman independientemente «-N=N-, -C(O)-O-, -C(O)-S-, -C(S)-N(R5a)-»;

Y₁ se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(O)-, -N(R10)-C(O)-, -C(O)-N(R11)- y -S(O)₂-»;

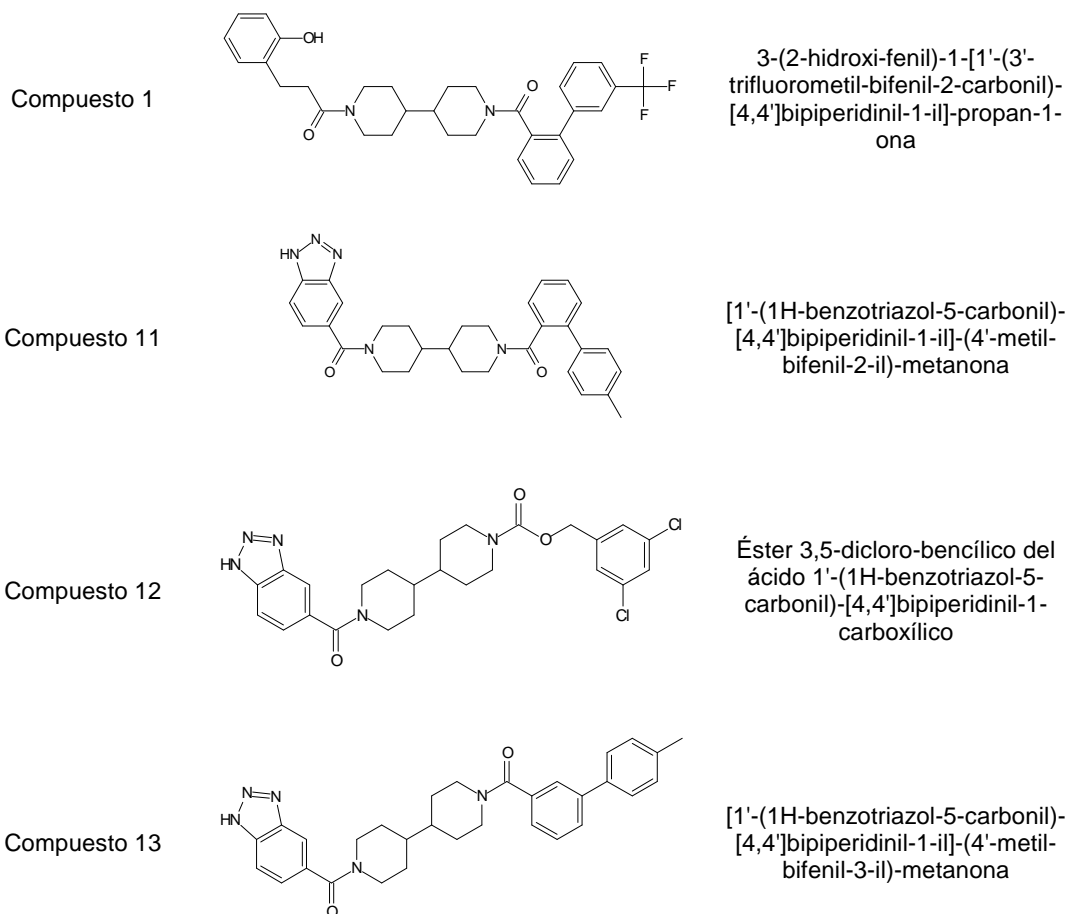
50 Z₁ es independientemente «O»;

B se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «(4-cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilo, [3,3']bitiofenil-5-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 2-(4-cloro-fenil)-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-(4-cloro-fenil)-ciclopropano-ilo, 2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilo, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2,3-difluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2,3-dihidro-benzo-[1,4]dioxin-6-ilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 2-metil-2H-indazol-3-ilo, 2-metil-5-fenil-furan-3-ilo, 2-piridin-2-ilo, 3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,4-difluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 3,5-bis-trifluorometil-fenilo, 3,5-dibromo-4-metil-fenilo, 3,5-dibromo-fenilo, 3,5-dicloro-4-fluoro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,5-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3'-trifluorometil-bifenil-2-ilo, 3-bromo-4-trifluorometoxi-fenilo, 3-bromo-5-cloro-fenilo, 3-bromo-5-fluoro-fenilo, 3-cloro-4,5-difluoro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-5-fluoro-fenilo, 3-cloro-5-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-fenilo, 4-(1,2,4-triazol-1-il)-fenilo, 4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazol-1-il)-fenilo, 4'-metil-bifenil-2-ilo, 4'-metil-bifenil-3-ilo, 4-bromo-2,6-difluoro-fenilo, 4-bromo-2-fluoro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 4-cloro-

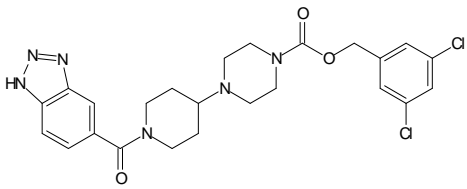
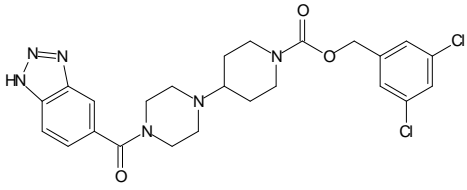
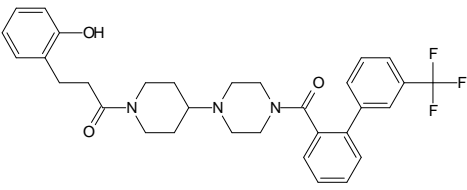
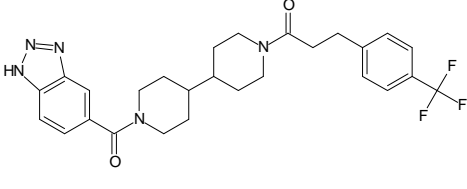
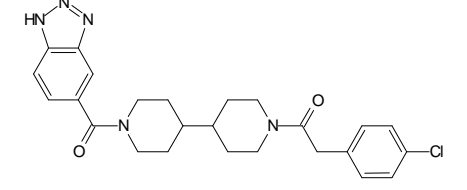
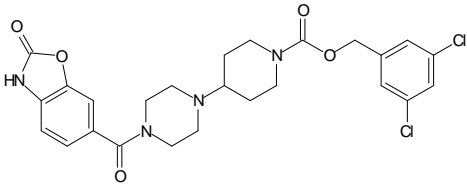
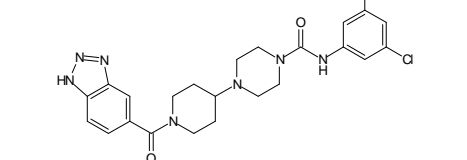
ES 2 422 718 T3

- 5 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-ciano-fenilo, 4-difluorometoxi-fenilo, 4-difluorometilsulfanil-fenilo, 4-etil-fenilo, 4-fluoro-3,5-dimetil-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 4-isopropilfenilo, 4-metanosulfonil-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilo, 4-metil-3-trifluorometil-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metilsulfanil-fenilo, 4-nitro-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 4'-trifluorometil-bifenil-2-ilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometilsulfanil-fenilo, 5-bromo-benzofuran-2-ilo, 5-cloro-2-fluoro-3-trifluorometilo-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-ilo, benzo-[1,3]dioxol-5-ilo, fenilo y tetrahidrofuran-2-ilo»;
- 10 R1, R2, R3, R3a, R3b, R4, R4a, R4b, R5, R5a, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14 y R15 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «hidrógeno, alquilo, metilo, etilo, isopropilo, halógeno, -F, -Br, -Cl, -CN, -CF₃, -SF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OCHF₂, -SCHF₂, -O-alquilo, -O-metilo, -S-alquilo, -S-metilo, -NO₂ y -S(O)₂-metilo»
- 15 V se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «hidrógeno, alquilo, metilo, etilo, isopropilo, halógeno, -F, -Br, -Cl, -CN, -CF₃, -SF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OCHF₂, -SCHF₂, =O, -O-alquilo, -O-metilo, -S-alquilo, -S-metilo, -NO₂ y -S(O)₂-metilo»;
- m es independientemente 0 o 1;
- 20 n es independientemente 0, 1 o 2;
- o es independientemente 0 o 1;
- 25 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

30 En otro aspecto, el objeto de la invención se ha resuelto de forma sorprendente proporcionando un compuesto seleccionado a partir del grupo formado por:



ES 2 422 718 T3

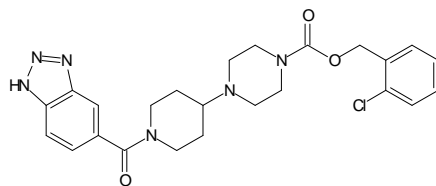
- Compuesto 19  Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 20  Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-carboxílico
- Compuesto 21  3-(2-hidroxi-fenil)-1-[4-[4-(3'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl]-propan-1-ona
- Compuesto 22  1-[1'-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-[4,4']bipiperidinil-1-yl]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona
- Compuesto 23  1-[1'-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-[4,4']bipiperidinil-1-yl]-2-(4-cloro-fenil)-etanona
- Compuesto 25  Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-carboxílico
- Compuesto 31  (3,5-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-carboxílico

ES 2 422 718 T3

Compuesto 32		1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona
Compuesto 33		6-(4-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-carbonyl)-3H-benzooxazol-2-ona
Compuesto 34		Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
Compuesto 35		Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
Compuesto 36		Éster 4-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
Compuesto 37		Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
Compuesto 38		Éster 5-cloro-2-metoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

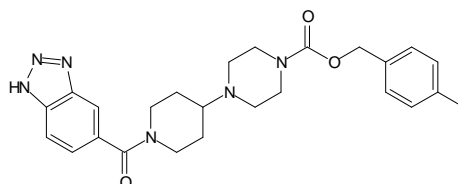
ES 2 422 718 T3

Compuesto 39



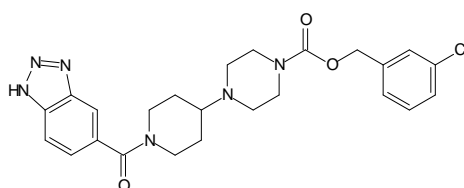
Éster 2-cloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 40



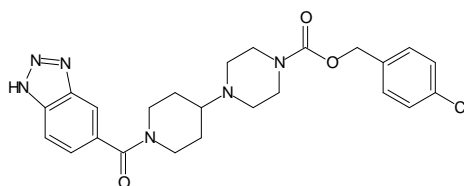
Éster 4-metil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 41



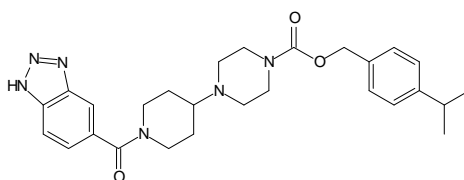
Éster 3-cloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 42



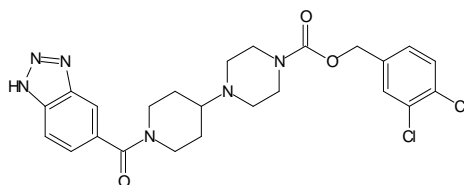
Éster 4-cloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 43



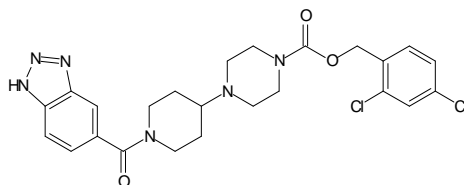
Éster 4-isopropil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 45



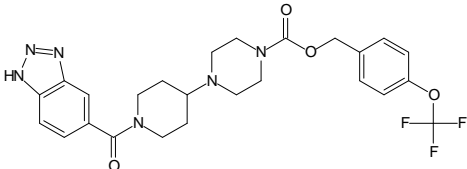
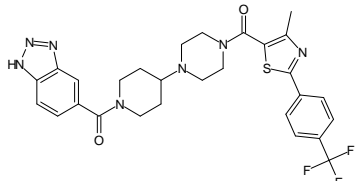
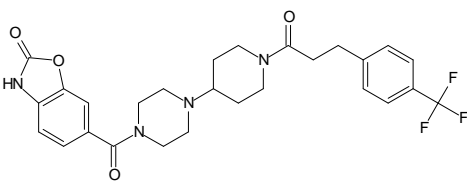
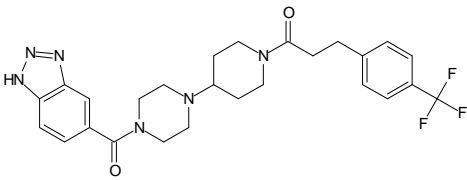
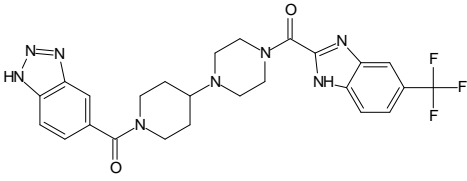
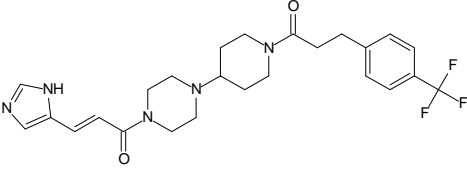
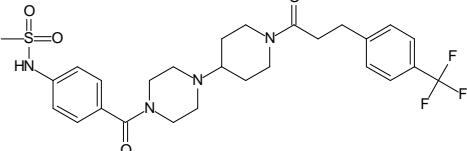
Éster 3,4-dicloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 46



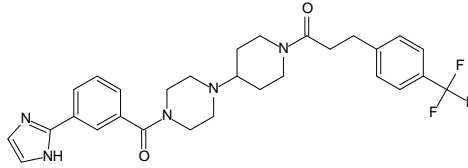
Éster 2,4-dicloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

ES 2 422 718 T3

- Compuesto 47  Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 48  (1H-benzotriazol-5-il)-(4-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-metanona
- Compuesto 49  6-(4-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il}-piperazin-1-carbonil)-3H-benzooxazol-2-ona
- Compuesto 50  1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona
- Compuesto 52  (1H-benzotriazol-5-il)-{4-[4-(5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-metanona
- Compuesto 58  (E)-3-(3H-imidazol-4-il)-1-(4-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il}-piperazin-1-il)-propenona
- Compuesto 59  N-[4-(4-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il}-piperazin-1-carbonil)-fenil]-metanosulfonamida

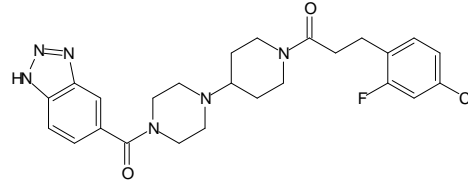
ES 2 422 718 T3

Compuesto 60



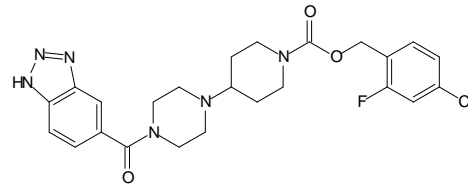
1-(4-{4-[3-(1H-imidazol-2-il)-benzoyl]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona

Compuesto 61



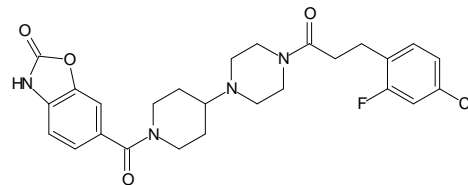
1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propan-1-ona

Compuesto 62



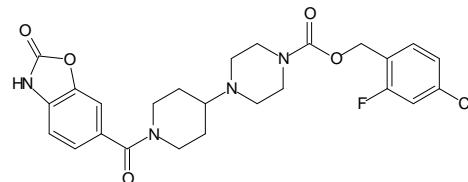
Éster 4-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 64



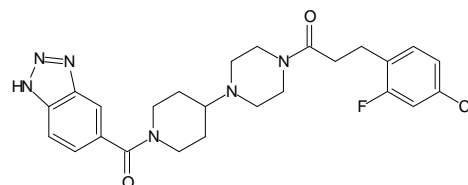
6-(4-{4-[3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propionil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-carbonil)-3H-benzooxazol-2-ona

Compuesto 65



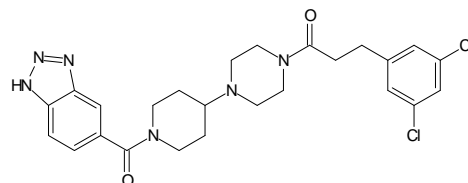
Éster 4-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 67



1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propan-1-ona

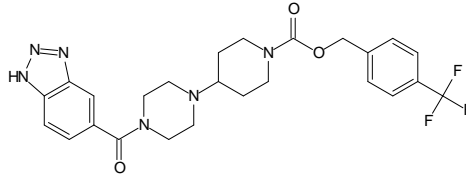
Compuesto 69



1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3,5-dicloro-fenil)-propan-1-ona

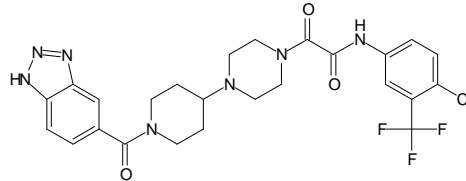
ES 2 422 718 T3

Compuesto 71



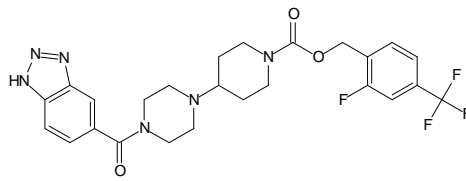
Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 72



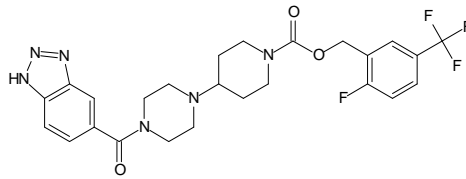
2-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-N-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-acetamida

Compuesto 73



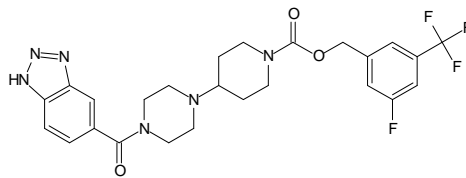
Éster 2-fluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 74



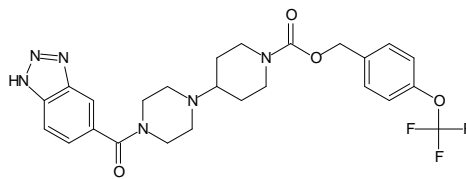
Éster 2-fluoro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 75



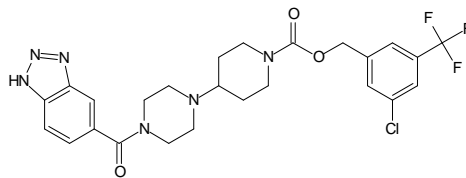
Éster 3-fluoro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 76



Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

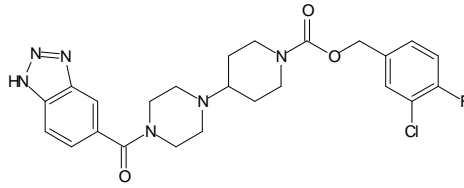
Compuesto 77



Éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

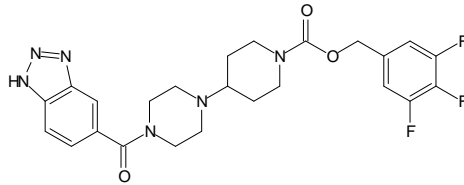
ES 2 422 718 T3

Compuesto 78



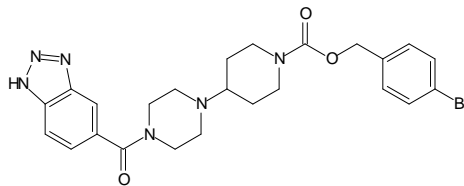
Éster 3-cloro-4-fluoro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 79



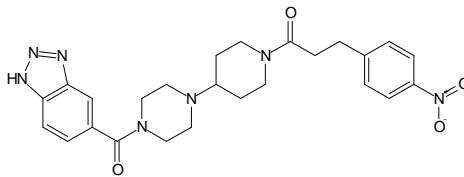
Éster 3,4,5-trifluoro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 80



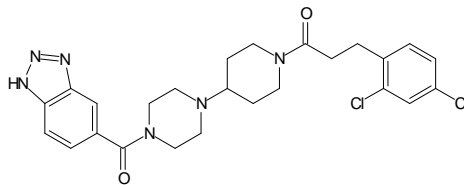
Éster 4-bromo-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 81



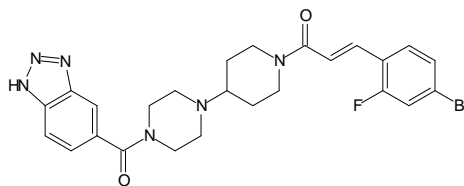
1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-nitro-fenil)-propan-1-ona

Compuesto 82



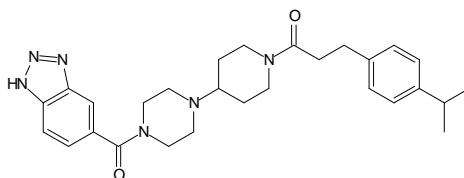
1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(2,4-dicloro-fenil)-propan-1-ona

Compuesto 83



(E)-1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-propan-1-ona

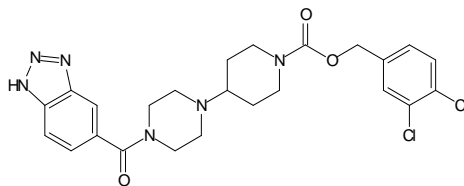
Compuesto 84



1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-isopropil-fenil)-propan-1-ona

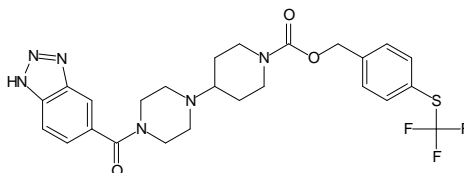
ES 2 422 718 T3

Compuesto 85



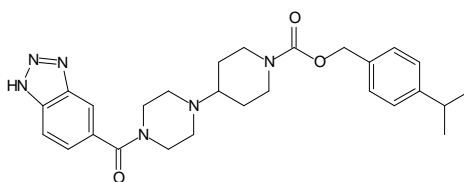
Éster 3,4-dicloro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 86



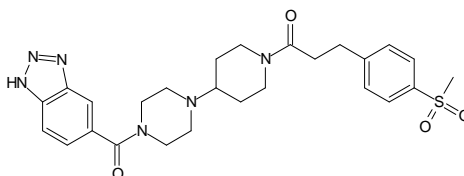
Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 87



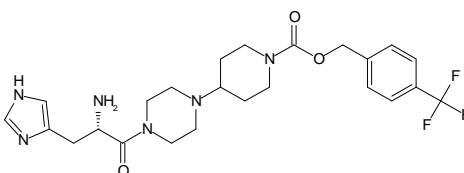
Éster 4-isopropil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 88



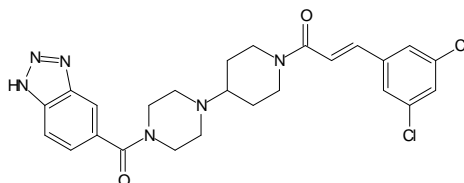
1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-metanosulfonil-fenil)-propan-1-ona

Compuesto 89



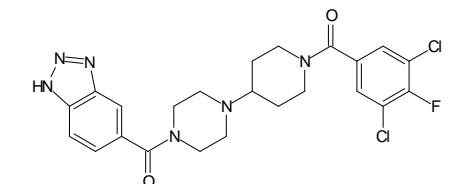
Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-[(S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionil]-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 90



(E)-1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(3,5-dicloro-fenil)-propenona

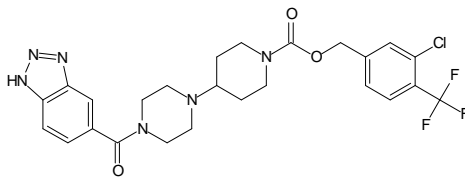
Compuesto 91



(1H-benzotriazol-5-il)-{4-[1-(3,5-dicloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-metanona

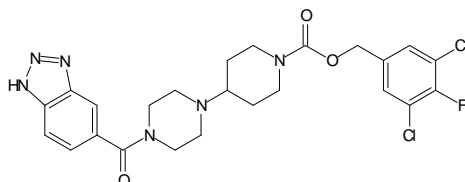
ES 2 422 718 T3

Compuesto 92



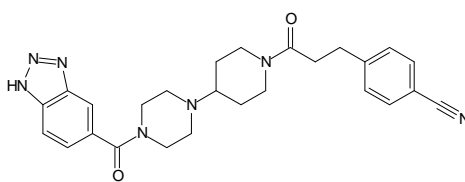
Éster 3-cloro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 93



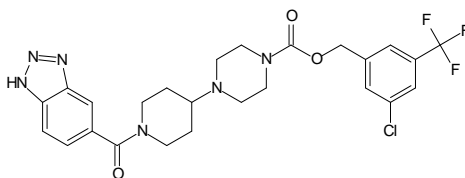
Éster 3,5-dicloro-4-fluoro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 94



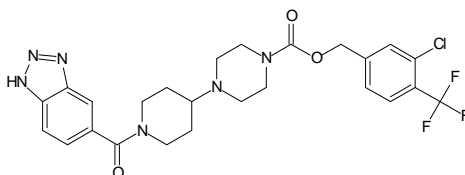
4-(3-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-oxo-propil)-benzonitrilo

Compuesto 95



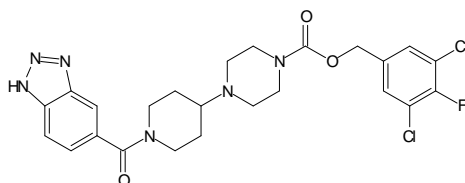
Éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 96



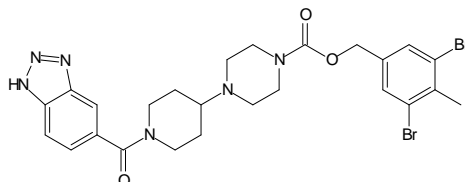
Éster 3-cloro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 97



Éster 3,5-dicloro-4-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 98

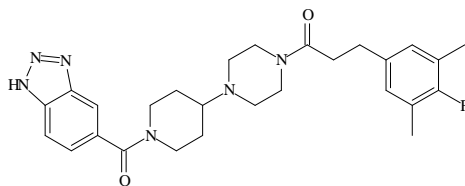


Éster 3,5-dibromo-4-metil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

ES 2 422 718 T3

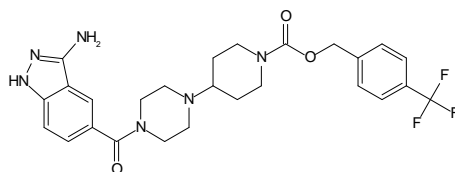
Compuesto 99		<p>Éster 5-cloro-2-fluoro-3-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico</p>
Compuesto 100		<p>Éster 4-fluoro-3-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico</p>
Compuesto 101		<p>Éster 3-cloro-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico</p>
Compuesto 102		<p>1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etana</p>
Compuesto 103		<p>1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etana</p>
Compuesto 104		<p>1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3,5-dichloro-4-fluoro-fenil)-propan-1-ona</p>
Compuesto 105		<p>1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona</p>

Compuesto 106



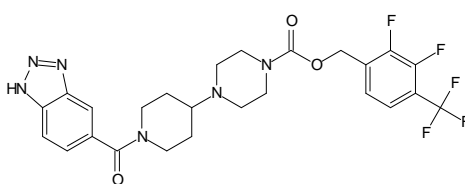
1-({4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(4-fluoro-3,5-dimetil-fenil)-propan-1-ona

Compuesto 112



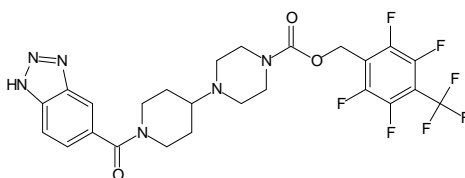
Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(3-amino-1H-indazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 113



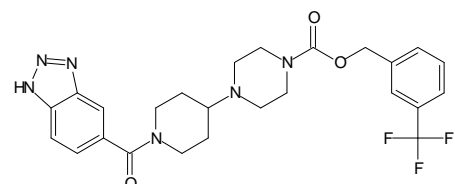
Éster 2,3-difluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 114



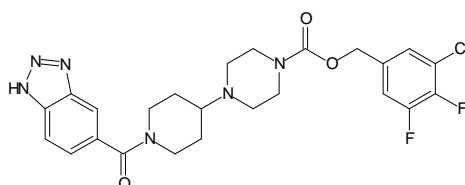
Éster 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 115



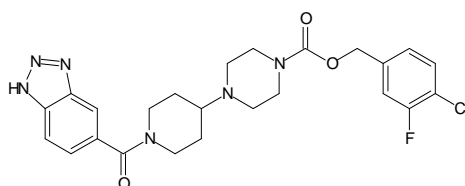
Éster 3-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 116



Éster 3-cloro-4,5-difluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 117

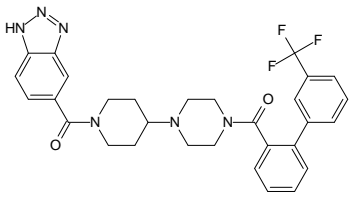
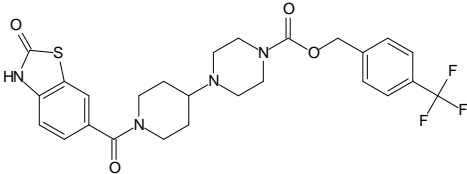
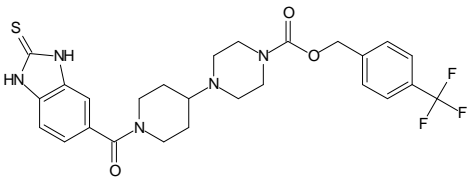
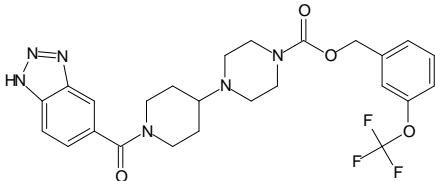
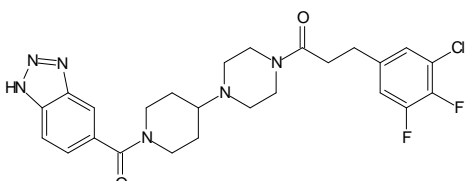
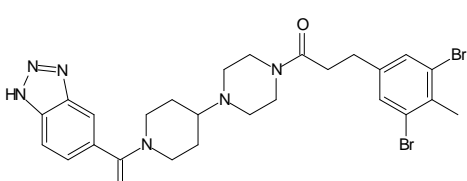
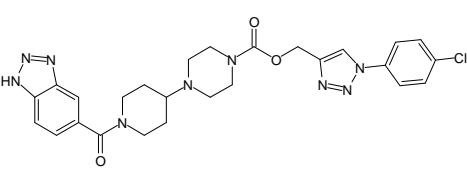


Éster 4-cloro-3-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

ES 2 422 718 T3

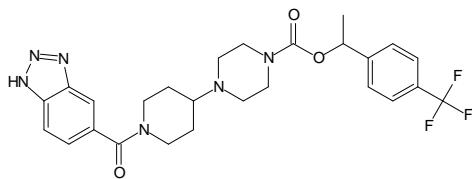
Compuesto 118		<p>Éster 3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico</p>
Compuesto 119		<p>Éster 4-metil-3-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico</p>
Compuesto 120		<p>Éster 4-metoxi-3,5-dimetil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico</p>
Compuesto 121		<p>Éster 3,4,5-trimetoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico</p>
Compuesto 122		<p>4-trifluorometilsulfanil-bencilamida del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico</p>
Compuesto 123		<p>1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(4-cloro-fenil)-propan-1,2-diona</p>
Compuesto 124		<p>(1H-benzotriazol-5-il)-{4-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-metanona</p>

ES 2 422 718 T3

- Compuesto 125 
- Compuesto 126 
- Compuesto 127 
- Compuesto 128 
- Compuesto 129 
- Compuesto 130 
- Compuesto 131 

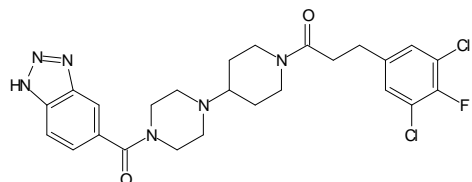
ES 2 422 718 T3

Compuesto 132



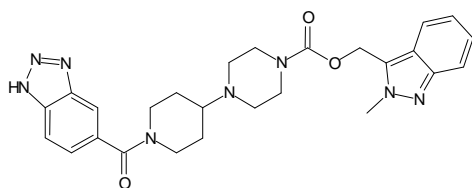
Éster 1-(4-trifluorometil-fenil)-etilico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 133



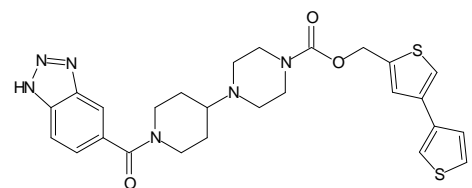
1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-propan-1-ona

Compuesto 134



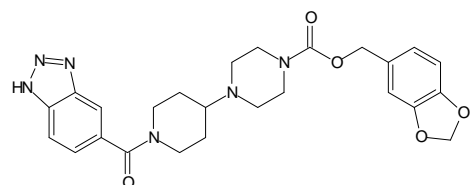
Éster 2-metil-2H-indazol-3-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 135



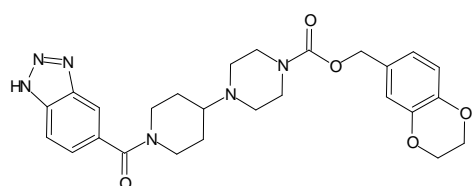
Éster [3,3']bitiofenil-5-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 136



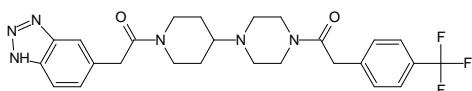
Éster benzo[1,3]dioxol-5-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 137



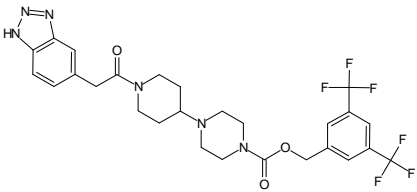
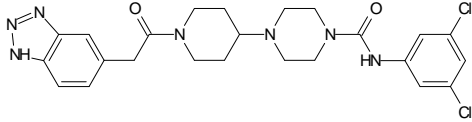
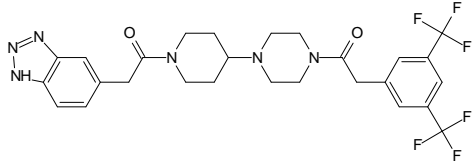
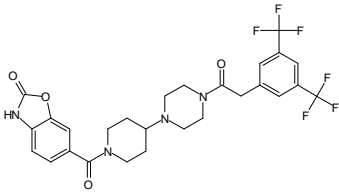
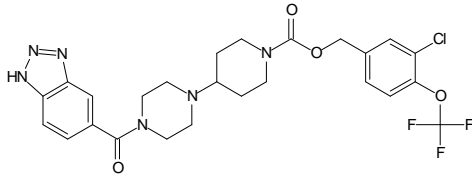
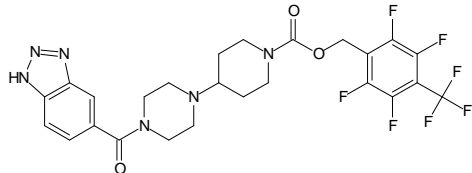
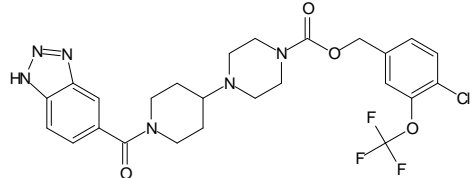
Éster 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 138

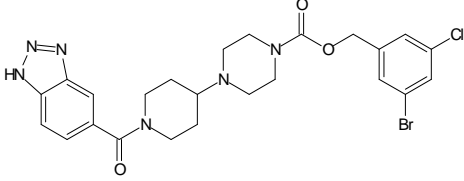
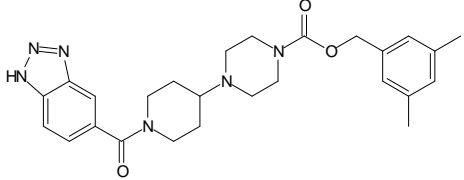
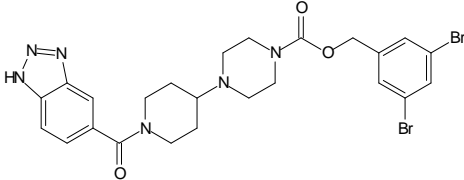
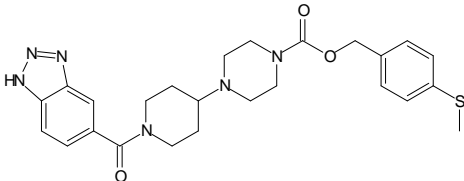
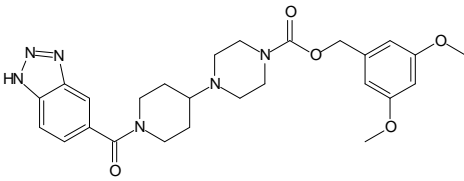
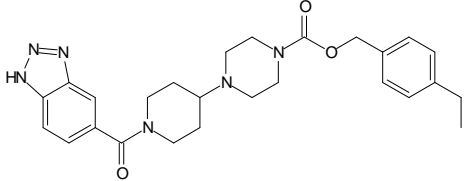
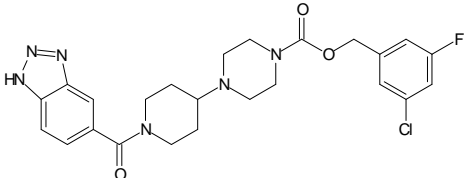


2-(1H-benzotriazol-5-il)-1-(4-[4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperazin-1-il]-piperidin-1-il)-etanona

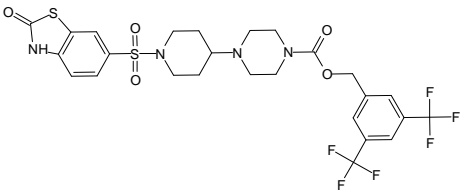
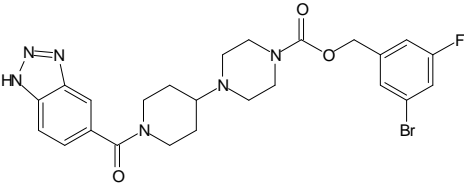
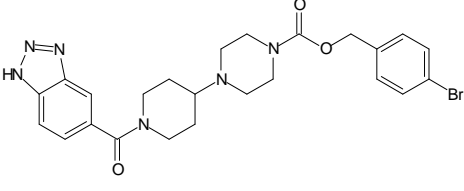
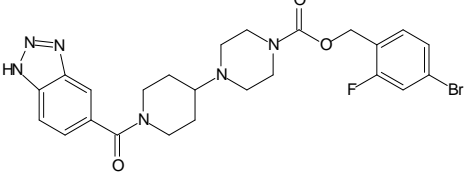
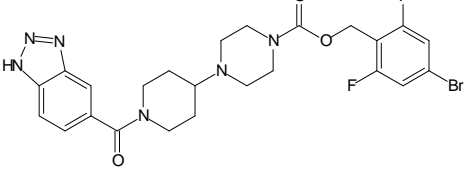
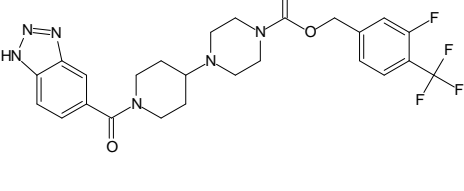
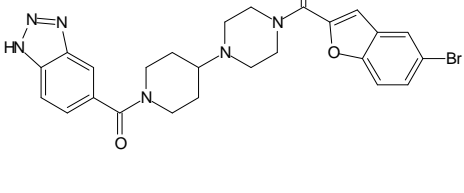
ES 2 422 718 T3

- Compuesto 139  Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-1H-benzotriazol-5-il-acetil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 140  (3,5-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-[1-(2-1H-benzotriazol-5-il-acetil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 141  2-(1H-benzotriazol-5-il)-1-(4-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-etanona
- Compuesto 142  6-(4-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-carbonil)-3H-benzooxazol-2-ona
- Compuesto 143  Éster 3-cloro-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico
- Compuesto 144  Éster 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico
- Compuesto 145  Éster 4-cloro-3-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

ES 2 422 718 T3

- Compuesto 146  Éster 3-bromo-5-cloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 147  Éster 3,5-dimetil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 148  Éster 3,5-dibromo-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 149  Éster 4-metilsulfanil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 150  Éster 3,5-dimetoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 151  Éster 4-etil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 152  Éster 3-cloro-5-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

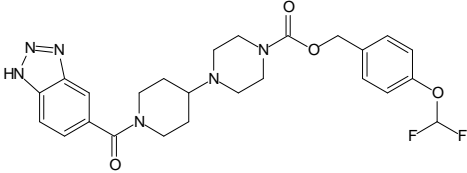
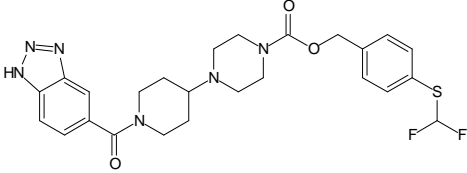
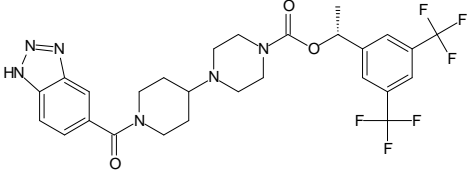
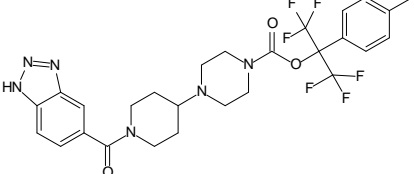
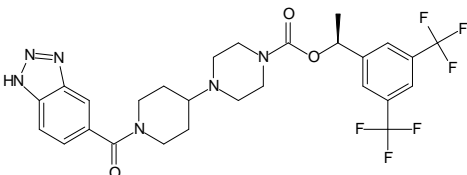
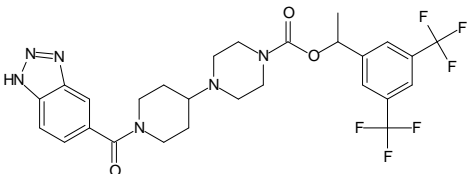
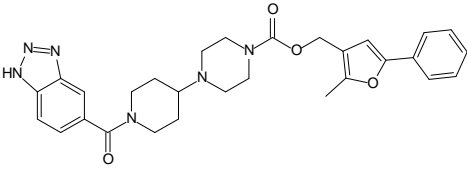
ES 2 422 718 T3

- Compuesto 153  Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-sulfonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 154  Éster 3-bromo-5-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 155  Éster 4-bromo-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 156  Éster 4-bromo-2-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 157  Éster 4-bromo-2,6-difluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 158  Éster 3-fluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-piperidin-4-yl]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 159  (1H-benzotriazol-5-yl)-(4-[4-(5-bromo-benzofuran-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-piperidin-1-yl)-metanona

ES 2 422 718 T3

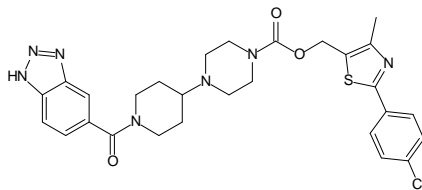
Compuesto 160		1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-etanona
Compuesto 161		Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
Compuesto 162		Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico
Compuesto 163		Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
Compuesto 164		1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1,3-diona
Compuesto 165		Éster 3,4-difluoro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
Compuesto 166		Éster 3-bromo-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

ES 2 422 718 T3

- Compuesto 167  Éster 4-difluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 168  Éster 4-difluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 169  Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 170  Éster 2,2,2-trifluoro-1-p-tolil-1-trifluorometil-etílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 171  Éster (S)-1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 172  Éster 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 173  Éster 2-metil-5-fenil-furan-3-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

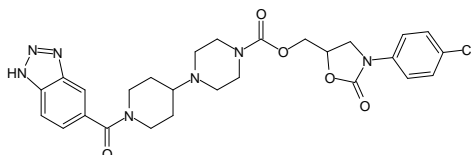
ES 2 422 718 T3

Compuesto 174



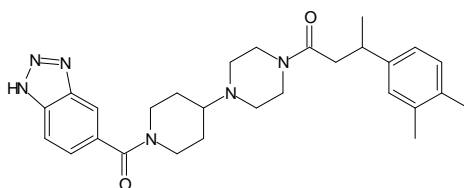
Éster 2-(4-cloro-fenil)-4-metil-tiazol-5-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 175



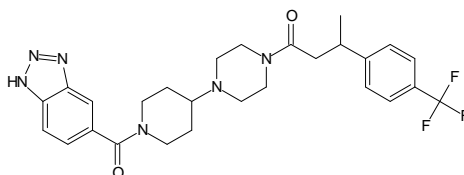
Éster 3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 176



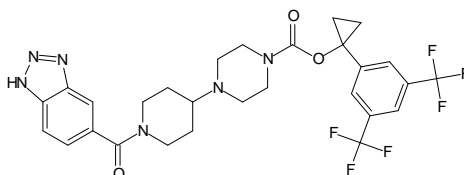
1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3,4-dimetil-fenil)-butan-1-ona

Compuesto 177



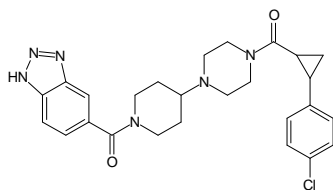
1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-butan-1-ona

Compuesto 178



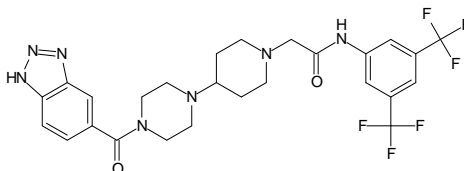
Éster 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-ciclopropílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 179



(1H-benzotriazol-5-il)-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-metanona

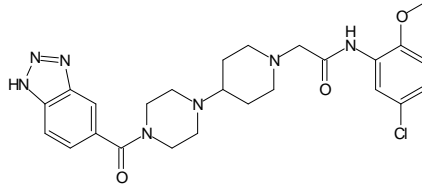
Compuesto 180



2-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-N-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acetamida

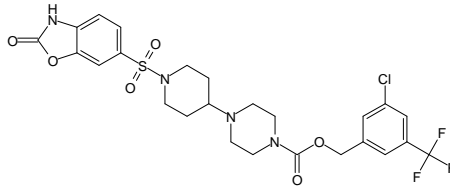
ES 2 422 718 T3

Compuesto 181



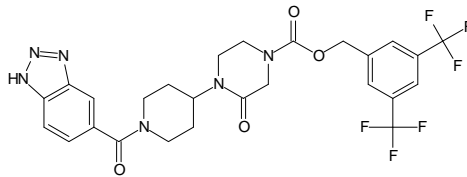
2-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetamida

Compuesto 183



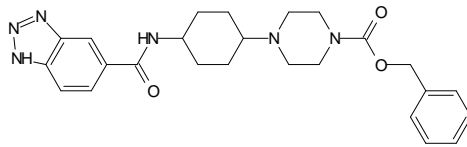
Éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-sulfonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 184



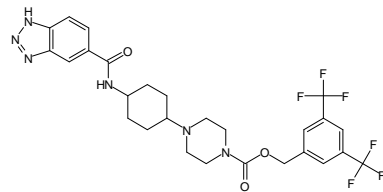
Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-piperidin-4-il]-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 185



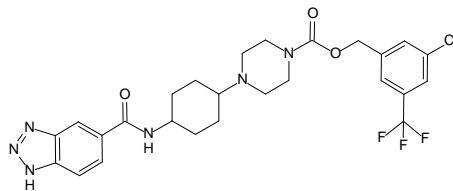
Éster bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 186



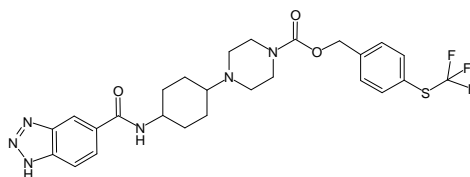
Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 187



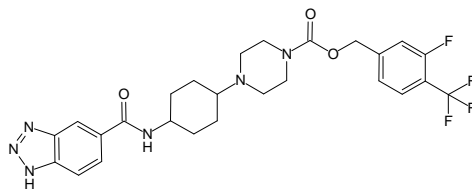
Éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 188



Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonyl)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 189



Éster 3-fluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

- 5 Para evitar dudas, si el nombre químico y la estructura química de los compuestos mostrados anteriormente no se corresponden debido a un error, se considera que la estructura química define al compuesto sin ambigüedad alguna.

- 10 Todos los compuestos descritos genérica o explícitamente anteriormente, incluyendo subgrupos/realizaciones preferidas de las formulas (Ia), (Ib) y (II) o (IIb) y los compuestos 1 a 189 descritos en este documento, se denominan a partir de ahora compuestos de la (presente) invención.

- 15 La nomenclatura utilizada en este documento para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención se basa, en general, en las normas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, especialmente, para compuestos orgánicos.

Los términos indicados para la explicación de los compuestos anteriores de la invención tienen siempre el siguiente significado, salvo que se indique otra cosa en la descripción o en las reivindicaciones:

- 20 El término «no sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente no presenta sustituyentes.

- 25 El término «sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene varios sustituyentes y se especifica una selección de diversos sustituyentes, estos sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí y no es necesario que sean idénticos.

- 30 Los términos «alquilo» o «A», así como otros grupos que tienen el prefijo «alc» o «alq», a los fines de esta invención hacen referencia a radicales de hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que pueden ser cadenas ramificadas o lineales y, preferiblemente, tienen de 1 a 8 átomos de carbono, es decir, alcanilos C₁-C₈, alqueniilos C₂-C₈ y alquiniilos C₂-C₈. Los alqueniilos tienen al menos el doble enlace C-C y los alquiniilos al menos un triple enlace C-C. Los alquiniilos también pueden tener adicionalmente al menos un doble enlace C-C. Ejemplos de radicales alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, terc-pentilo, 2 o 3-metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo, etilenilo (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, octadienilo, octadecenilo, octadec-9-enilo, icosenilo, icos-11-enilo, (Z)-icos-11-enilo, docosenilo, docos-13-enilo, (Z)-docos-13-enilo, etinilo, propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo. Es especialmente preferido el alquilo C₁-C₄. Un radical alquilo C₁-C₄ es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo.

- 45 El término «alquilo (C₉-C₃₀)» a los fines de esta invención se refiere a radicales de hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que pueden ser de cadena ramificada o lineal y tienen de 9 a 30 átomos de carbono, es decir, alcanilos C₉-C₃₀, alqueniilos C₉-C₃₀ y alquiniilos C₉-C₃₀. Los alqueniilos C₉-C₃₀ tienen al menos un doble enlace C-C y los alquiniilos C₉-C₃₀ al menos un triple enlace C-C. Los alquiniilos C₉-C₃₀ también pueden tener adicionalmente al menos un doble enlace C-C. Ejemplos de radicales alquilo (C₉-C₃₀) adecuados son tetradecilo, hexadecilo, octadecilo, eicosanilo, cis-13-docosenilo (erucilo), trans-13-dicosenilo (brasililo), cis-15-tetracosenilo (nervonilo) y trans-15-tetracosenilo.

- 55 El término «cicloalquilo» a los fines de esta invención se refiere a grupos/radicales de hidrocarburos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados, que tienen de 1 a 3 anillos que contienen de 3 a 20, preferiblemente de 3 a 12, más preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono. El radical cicloalquilo también puede ser parte de un sistema bi o policíclico, donde, por ejemplo, el radical cicloalquilo se fusiona con un radical arilo, heteroarilo o heterocíclico como se define en este documento mediante cualquier miembro del anillo posible y deseable. La unión a los compuestos de la fórmula general puede efectuarse a través de cualquier miembro posible del anillo del radical cicloalquilo. Ejemplos de radicales cicloalquilo adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo,

ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclooctadienilo. Son especialmente preferidos cicloalquilo C₃-C₉ y cicloalquilo C₄-C₈. Un radical cicloalquilo C₄-C₈ es, por ejemplo, un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

5 El término «heterociclilo» a los fines de esta invención se refiere a un sistema mono o policíclico de 3 a 20, preferiblemente de 5 o 6 a 14 átomos de anillo que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, especialmente nitrógeno, oxígeno y/o azufre que son idénticos o diferentes. El sistema cíclico puede ser saturado, mono o poliinsaturado, aunque no puede ser aromático. En el caso de un sistema cíclico compuesto por al menos dos anillos, los anillos pueden estar fusionados, formando radicales espiro o conectados de otro modo. Estos radicales «heterociclilo» pueden estar unidos a través de cualquier miembro del anillo. El término «heterociclilo» también incluye sistemas en los que el heterociclo es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el heterociclo está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera de los miembros del anillo deseado y posible del radical heterociclilo. La unión a los compuestos de la fórmula general puede efectuarse a través de cualquier miembro del anillo posible del radical heterociclilo. Son ejemplos de radicales «heterociclilo» adecuados pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, oxapiperacinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropiranilo, indolinilo, indolinilmetilo, imidazolidinilo y 2-aza-biciclo[2.2.2]octanilo.

20 El término «arilo» a los fines de esta invención se refiere a un sistema de hidrocarburos aromáticos mono o policíclicos que tiene de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono. El término «arilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera de los miembros del anillo deseado y posible del radical arilo. La unión a los compuestos de la fórmula general puede efectuarse a través de cualquier miembro del anillo posible del radical arilo. Son ejemplos adecuados de radicales «arilo» fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y antraceno, aunque del mismo modo indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El arilo más preferido es el fenilo.

35 El término «heteroarilo» a los fines de esta invención se refiere a un radical de hidrocarburo aromático mono o policíclico de 3 a 15, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 5, 6 o 7 átomos que comprende al menos 1, cuando es apropiado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. El número de átomos de nitrógeno es, preferiblemente 0, 1, 2 o 3, y el de átomos de oxígeno y azufre es independientemente 0 o 1. El término «heteroarilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático se fusiona con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» y «heterociclilo» según se define en este documento a través de cualquier miembro deseado y posible del anillo del radical heteroarilo. La unión a los compuestos de la fórmula general puede efectuarse a través de cualquier miembro del anillo posible del radical heteroarilo. Son ejemplos de «heteroarilo» apropiados acridinilo, bencdioxinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dihydrobenzotienilo, furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolinilo, indolicinilo, indolilo, isobencilfuranilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenacinilo, fenotiacinilo, fenoxacinilo, ftalacinilo, pteridinilo, purinilo, piracinilo, pirazolilo, piridacinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tiofenilo, triacinilo y triazolilo.

50 A los fines de la presente invención, los términos «alquilcicloalquilo», «cicloalquilalquilo», «alquil heterociclilo», «heterocicilalquilo», «alquilarilo», «aritalquilo», «alquiheteroarilo» y «heteroarilalquilo» significa que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo son cada uno como se define anteriormente y el radical cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está unido a los compuestos de la fórmula general a través de un radical alquilo, preferiblemente el radical alquilo C₁-C₈, más preferiblemente, el radical alquilo C₁-C₄.

60 El término «alquiloxi» o «alcoxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical alquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de la fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos metoxi, etoxi y n-propiloxi, propoxi e isopropoxi. Se prefiere «alquiloxi C₁-C₄» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

65 El término «cicloalquiloxi» o «cicloalcoxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical cicloalquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de la fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Se prefiere «cicloalquiloxi C₃-C₉» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término «heterocicliloxi» a los fines de esta invención se refiere a un radial heterociclilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de la fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirrolidiniloxi, tiapirrolidiniloxi, piperidiniloxi y piperaciniiloxi.

5

El término «ariloxi» para los fines de esta invención se refiere a un radial arilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de la fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos feniloxi, 2-naftiloxi, 1-naftiloxi, bifeniloxi e indaniloxi. Se prefiere feniloxi.

10

El término «heteroariloxi» a los fines de esta invención se refiere a un radial heteroarilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de la fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirroliloxi, tieniloxi, furiloxi, imidazoliloxi y tiazoliloxi.

15

El término «carbonilo» o «resto carbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo $-C(O)-$.

El término «alquilcarbonilo» para los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-C(O)-», donde el alquilo es como se define en este documento.

20

El término «alcoxicarbonilo» o «alquiloxicarbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-O-C(O)-», donde el alquilo es como se define en este documento.

25

El término «alcoxilalquilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-O-alquilo», donde el alquilo es como se define en este documento.

30

El término «haloalquilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo alquilo como se define en este documento que comprende al menos un sustituyente del átomo de carbono con al menos un halógeno como se define en este documento.

35

Los términos «halógeno», «átomo de halógeno», «sustituyente de halógeno» o «Hal» a los fines de esta invención se refieren a uno o, cuando sea pertinente, varios átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br), cloro (Cl) o yodo (I). Las designaciones «dihalógeno», «trihalógeno» y «perhalógeno» se refieren respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente puede seleccionarse independientemente a partir del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo y yodo. «Halógeno» preferiblemente significa un átomo de flúor, cloro o bromo. El más preferido es el flúor cuando los halógenos son sustituyentes en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxilo (p. ej., CF_3 y CF_3O).

40

El término «hidroxilo» o «hidroxi» significa un grupo OH.

45

El término «composición», como en composición farmacéutica, a los fines de esta invención pretende abarcar un producto que comprende el principio (o principios) activo y el principio (o principios) inerte que constituye el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los principios, o de la disociación de uno o más de los principios, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los principios. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición obtenida mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50

Los términos «administración de» y «administrar» un compuesto deben entenderse como proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que lo necesite.

55

Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, de hecho, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal.

60

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, bien como una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquier de los átomos de carbono. Por consiguiente, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier proporción de mezcla deseada de los estereoisómeros.

65

- Así, por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen uno o más centros de quiralidad y que aparecen como mezclas de racematos o diastereómeros pueden fraccionarse mediante métodos conocidos *per se* en sus isómeros ópticos puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede realizarse mediante separación en columna en fases quirales o no quirales o mediante la recristalización a partir de un solvente ópticamente activo opcional, con el uso de un ácido o base ópticamente activo o mediante la derivatización con un reactivo ópticamente activo como, por ejemplo, un alcohol ópticamente activo y la posterior eliminación del radical.
- Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de enlace doble como isómeros E o Z «puros» o en forma de mezclas de estos isómeros de enlace doble.
- Cuando sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de tautómeros, como tautómeros cetoenol.
- Asimismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de cualquier profármaco deseado como, por ejemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos, ureas, amidas o fosfatos, en cuyo caso la forma biológica y realmente activa se libera solo mediante el metabolismo.
- En la técnica se conocen diversas formas de profármacos y se describen por ejemplo en:
- (i) Wermuth CG y col., capítulo 31: 671-696, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press 1996;
 - (ii) Bundgaard H, *Design of Prodrugs*, Elsevier 1985 y
 - (iii) Bundgaard H, Capítulo 5: 131-191, *A Textbook of Drug Design and Development*, Harwood Academic Publishers 1991.
- Dichas referencias bibliográficas se incorporan a este documento por referencia.
- Además es sabido que las sustancias químicas se convierten en sus metabolitos en el organismo donde pueden mostrar del mismo modo apropiado el efecto biológico deseado, en ocasiones incluso en forma más pronunciada.
- Los compuestos de la invención pueden, si tienen un grupo suficientemente básico como, por ejemplo, una amina secundaria o terciaria, convertirse en sales con ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se forman preferiblemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfoacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido racémico, ácido málico, ácido embónico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido taurocólico, ácido glutárico, ácido esteárico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales que se forma son, entre otras, clorhidratos, cloruros, bromhidratos, bromuros, yoduros, sulfatos, fosfatos, metanosulfonatos, tosilatos, carbonatos, bicarbonatos, formatos, acetatos, sulfoacetatos, triflatos, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartratos, malatos, embonatos, mandelatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutaratos, estearatos, aspartatos y glutamatos. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención puede ser, además, múltiple integral o no integral de una.
- Los compuestos de la invención pueden, si contienen un grupo suficientemente ácido como, por ejemplo, el grupo carboxi, ácido sulfónico, ácido fosfórico o un grupo fenólico, convertirse con bases inorgánicas y orgánicas en sus sales fisiológicamente toleradas. Ejemplos de bases inorgánicas adecuadas son amonio, hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido cálcico, y de bases orgánicas son etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, deshidroabietilamina, ciclohexilamina, dibenciletildiamina y lisina. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención pueden ser, además, múltiple integral o no integral de una.
- Así mismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de sus solvatos y, en especial, sus hidratos que pueden obtenerse por ejemplo, mediante cristalización a partir de un solvente o de una solución acuosa. Además, es posible que uno, dos, tres o cualquier cantidad de solvato o moléculas de agua se combinen con los compuestos de la invención para proporcionar solvatos e hidratos.
- Mediante el término «solvato» se hace referencia a un hidrato, alcoholato u otro solvato de cristalización.
- Es sabido que las sustancias químicas forman sólidos que se encuentran en diferentes estados y que

se denominan formas polimórficas o modificaciones. Las diversas modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir en gran medida en sus propiedades físicas. Los compuestos de la invención pueden existir en diversas formas polimórficas y determinadas modificaciones pueden, además, ser metaestables. Todas estas formas polimórficas de los compuestos se considerarán pertenecientes a la invención.

Sorprendentemente, los compuestos de la invención se caracterizan por una inhibición potente y/o selectiva de la autotaxina.

Debido a su sorprendente inhibición enzimática potente y/o selectiva, los compuestos de la invención pueden administrarse de forma ventajosa a dosis más bajas en comparación con otros inhibidores menos potentes o selectivos de la técnica previa mientras que siguen alcanzando efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, esta reducción de dosis puede llevar de forma ventajosa a menos, o incluso nulos, efectos adversos médicos. Adicionalmente, la alta selectividad de inhibición de los compuestos de la invención puede traducirse en una disminución de los efectos secundarios no deseados sobre sí mismo independientemente de la dosis aplicada.

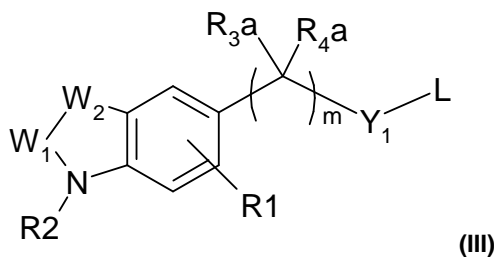
Los compuestos de la invención que son inhibidores de la autotaxina generalmente tienen una constante de inhibición IC_{50} de menos de aproximadamente 30 μM y, preferiblemente, de menos de aproximadamente 5 μM .

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando el uso de un compuesto de la invención como inhibidor de la autotaxina.

Los términos «inhibición y/o retraso» pretenden hacer referencia a la finalidad de la presente invención de la siguiente forma: «inhibición y/o retraso parciales o completos». En este caso, están dentro del conocimiento especializado del experto medio en la técnica medir y determinar dicha inhibición y/o retraso mediante los métodos normales de medición y determinación. Por tanto, una inhibición y/o retraso parciales, por ejemplo, pueden medirse y determinarse en relación con una inhibición y/o retraso completos.

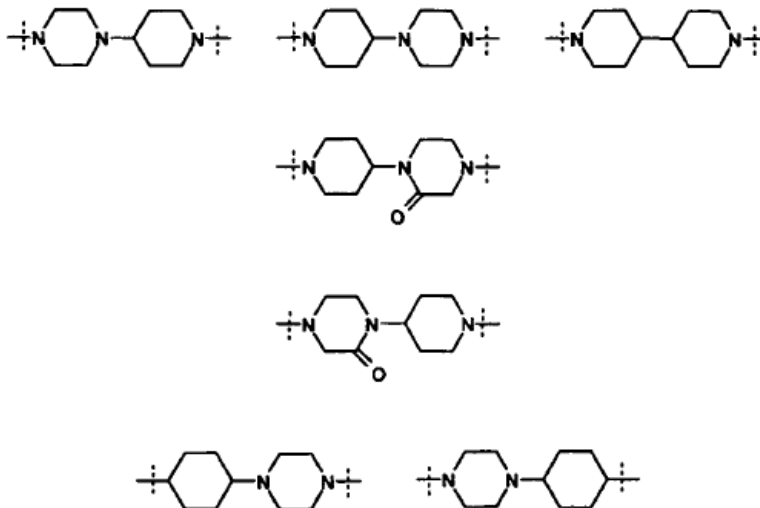
Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un proceso para la preparación de un compuesto de la invención, que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



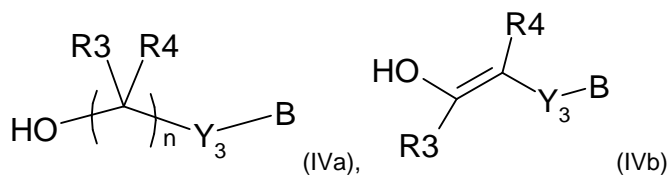
donde L se selecciona a partir del grupo compuesto por:

40



y W_1 , W_2 , Y_1 , R_1 , R_2 , R_{3a} , R_{4a} , V y m tienen el significado indicado arriba, con un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb),

5



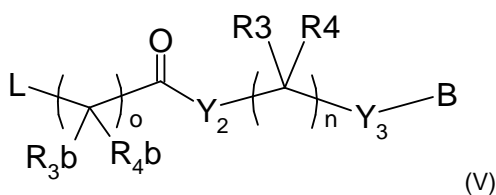
donde B , Y_3 , R_3 , R_4 y n tienen el significado indicado arriba, y un compuesto seleccionado a partir del grupo compuesto por: 1,1'-carbonildiimidazol, fosgeno, difosgeno, trifosgeno para obtener un compuesto según las fórmulas (Ia), (Ib) o (II) como se indica arriba, en la que Z_1 significa «O» e Y_2 significa «O»;

10

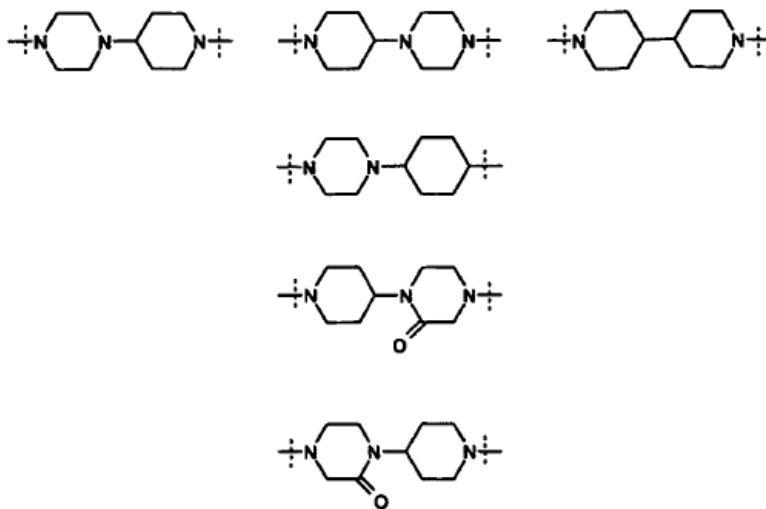
o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)

15



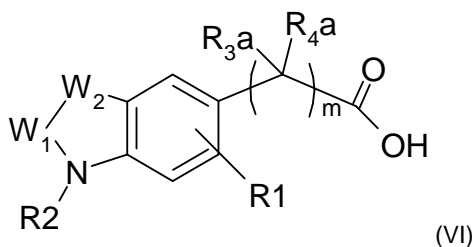
donde L se selecciona a partir del grupo compuesto por:



20

y B , Y_2 , Y_3 , R_3 , R_4 , R_{3b} , R_{4b} , V , n y o tienen el significado indicado arriba, con un compuesto de fórmula (VI)

25

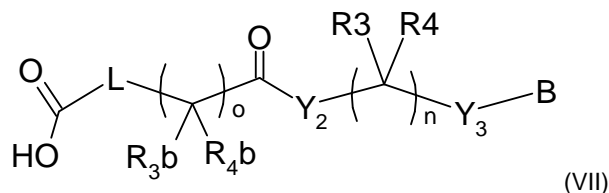


donde W_1 , W_2 , R_1 , R_2 , R_{3a} , R_{4a} y m tienen el significado indicado arriba, para obtener un compuesto según la fórmula (Ia), (Ib) o (II) según se indica arriba, en la que Z_1 significa «O» e Y_1 significa «-C(O)-»;

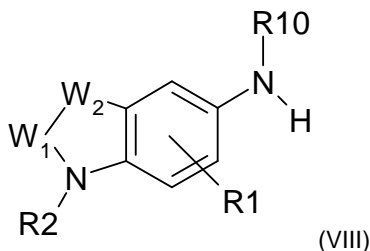
30

o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



donde L, Y₂, Y₃, B, R₃, R₄, R_{3b}, R_{4b}, n y o tienen el significado indicado arriba, con un compuesto de fórmula (VIII)



donde W₁, W₂, R₁, R₂ y R₁₀ tienen el significado indicado arriba, para obtener un compuesto según la fórmula (Ia), (Ib) o (II) según se indica arriba, en la que Z₁ significa «O» e Y₁ significa «-N(R₁₀)-C(O)-»;

o

(d) liberarlos de uno de sus derivados funcionales (p. ej., con grupos de protección) tratando estos compuestos con un agente ácido, básico, solvolizante o hidrogenolizante.

y/o convertir una base o un ácido de un compuesto según la fórmula (Ia), (Ib) o (II) en una de sus sales.

Todos los productos sin procesar se sometieron a cromatografía convencional usando mezclas de solventes que contenían metanol, etanol, isopropanol, n-hexano, ciclohexano o éter de petróleo, respectivamente.

Para una descripción más detallada de los procesos de fabricación, consulte también los ejemplos y la descripción general que aparece a continuación de las condiciones preferidas.

También puede obtenerse una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto de la invención aislando y/o tratando el compuesto de la invención obtenido mediante la reacción descrita con un ácido o una base.

Los compuestos de la invención y también las materias primas para su preparación se preparan mediante métodos como los descritos en los ejemplos o mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan con mayor detalle.

Las materias primas para el proceso reivindicado también pueden, si se desea, obtenerse *in situ*, pero no aislándolas a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de la invención. Por otro lado, es posible realizar la reacción por pasos.

Preferiblemente, la reacción de los compuestos tiene lugar en presencia de un solvente idóneo, que preferiblemente es inerte en las condiciones respectivas de reacción. Son ejemplos de solventes idóneos los hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monometílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidiona (NMP);

5 nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes o con agua. En general, se prefieren los solventes polares. Son ejemplos de solventes polares idóneos los hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Las amidas son las más preferidas, especialmente la dimetilformamida (DMF).

Como se estableció previamente, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -100°C y 300°C, dependiendo de la etapa de la reacción y de las condiciones utilizadas.

10 Los tiempos de reacción están, generalmente, dentro del intervalo de algunos minutos a varios días, dependiendo de la reactividad de los respectivos compuestos y de las respectivas condiciones de reacción. Los tiempos de reacción idóneos se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, monitorizando la reacción. En función de las temperaturas de reacción proporcionadas anteriormente, los tiempos de reacción idóneos generalmente están dentro del intervalo
15 comprendido entre 10 min y 48 horas.

Una base de un compuesto de la invención puede convertirse en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en, preferiblemente, un solvente inerte como el etanol, seguido de evaporación. Los ácidos idóneos
20 para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico; otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, carboxílico aromático o heterocíclico monobásico o polibásico,
25 sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico,
30 ácido bencenosulfónico, ácido trimetoxibenzoico, ácido adamantanocarboxílico, ácido p-toluen-sulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxiacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glicólico, ácido palmítico, ácido paraclorofenoxiisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa 1-fosfato, ácidos naftalenmono y disulfónicos o ácido laurilsulfúrico.

35 Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, para aislar y/o purificar los compuestos de la invención.

Por otro lado, los compuestos de la invención pueden convertirse en las correspondientes sales metálicas, en especial, en sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio, usando bases (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico). Las sales idóneas son además sales de amonio sustituidas, por ejemplo, las sales dimetil, dietil y diisopropilamonio, sales monoetanol, dietanol y diisopropanolamonio, sales ciclohexilo y dicitclohexilamonio, sales dibenciletilendiamonio, además, por ejemplo, de sales con arginina o lisina.

45 Si se desea, las bases libres de los compuestos de la invención pueden liberarse de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico, siempre que la molécula no presente otros grupos ácidos. En los casos en que los compuestos de la invención tengan grupos ácidos libres, la formación de sales puede conseguirse, asimismo, mediante el tratamiento con bases. Las bases idóneas son hidróxidos de metales alcalinos,
50 hidróxidos de metales alcalinotérreos o bases orgánicas en forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

Cada paso de la reacción descrita en este documento puede ir seguido, opcionalmente, de uno o más procedimientos de desarrollo y/o procedimientos de aislamiento. En la materia se conocen dichos
55 procedimientos idóneos, por ejemplo, a partir de trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart). Entre los ejemplos de estos procedimientos se incluyen, pero sin limitaciones, evaporación de un solvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía por HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado al vacío y/o a temperatura elevada.

65 Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas que pueden estar causadas, mediadas

y/o propagarse por el aumento de los niveles de ácido lisofosfatídico y/o la activación de la autotaxina. Se pretende que comprenda el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones mencionadas anteriormente.

5 Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas a partir de grupo compuesto por: «cáncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, trastornos hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores originados en el cerebro y/o el sistema nervioso y/o las meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer de estómago, cáncer renal, carcinomas de células renales, cáncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores de tejido conjuntivo, sarcomas de tejidos blandos, tumores de páncreas, tumores hepáticos, tumores de cabeza, tumores de cuello, cáncer de laringe, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, timoma, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar microcítico, carcinomas bronquiales, cáncer de mama, carcinomas de mama, cáncer intestinal, tumores colorrectales, carcinomas de colon, carcinomas de recto, tumores ginecológicos, tumores de ovario/tumores ováricos, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, carcinomas de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, carcinoma corpus, carcinomas de endometrio, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de vejiga, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma de células escamosas, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemia monocítica, leucemias crónicas, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática crónica, leucemias agudas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfática aguda, linfomas, angiogénesis, arteriosclerosis, enfermedades oftálmicas, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, restenosis, curación de heridas y/o rechazo de trasplantes». Se pretende que comprenda el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones mencionadas anteriormente.

30 Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o más principios activos adicionales (fármacos) en el tratamiento, prevención, supresión o mejoría de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la invención o los otros fármacos son útiles. Normalmente, la combinación de los fármacos es más segura o eficaz que cada fármaco por separado, o la combinación es más segura o eficaz que lo que podría esperarse en base a las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos fármacos adicionales pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad utilizada normalmente de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención se use de forma simultánea con uno o más fármacos adicionales, se prefiere un producto de combinación que contenga estos fármacos adicionales y el compuesto de la invención. Sin embargo, la politerapia también incluye tratamientos en los que el compuesto de la invención y uno o más fármacos adicionales se administran en según pautas diferentes solapados. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros principios activos, el compuesto de la presente invención, el otro principio activo o ambos, puedan usarse de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usan cada uno por separado. Por consiguiente, entre las composiciones farmacéuticas de la presente invención se incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos adicionales además del compuesto de la invención.

50 Entre los ejemplos de otros principios activos (fármacos) que pueden administrarse en combinación con un compuesto de la invención y administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica se incluyen, pero sin limitaciones, las clases de compuestos y compuestos específicos enumerados en la tabla 1:

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfano	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalano	Fosfato de estramustina
	Hexametilmelamina	Mecloretamina
	Tiotepa	Estreptozocina
	Clorambucilo	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	
Agentes de platino	Cisplatino	Carboplatino
	Oxaliplatino	ZD-0473 (AnorMED)
	Espiropatino	Lobaplatino (Aeterna Zentaris)
	Carboxifalatoplatino	Satraplatino (Johnson Matthey)
	Tetraplatino	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)

ES 2 422 718 T3

	Ormiplatino Iproplatino	SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluorouracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirrubicina Etopósido Tenipósido o mitoxantrona Irinotecán (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecano (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorrubicina (Adriamicina) Desoxirubicina Valrubicina Daunorrubicina (Daunomicina) Epirrubicina Terarrubicina Idarrubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomofolinodoxorrubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxanzol Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Bleomicinacid Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vincristina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilón B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) Profármaco CA-4 (OXIGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
Inhibidores de la	Aminoglutetimida	Exemestano

ES 2 422 718 T3

aromatasa	Letrozol Anastrozol Formestano	Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de la farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de la histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloioximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasas Inhibidores de la ribonucleótido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas del TNF-alfa	Virulicina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimida (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor del ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Immunomoduladores	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra el adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna contra el melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Diestilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprólido Goserelina Leuporelina Cetrorelix Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-metoxiestradiol (EntreMed)

ES 2 422 718 T3

	Dexametasona	Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafina gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de la tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Diferentes agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK , Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulantes de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys) Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen) Tesmiflifen (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (agonista del receptor H2 de histamina, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de la quinasa mTOR, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Willex) PBI-1402 (estimulantes de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de proteosomas, Millennium)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacecell) Galarrubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina-D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodrónico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo anti-CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo anti CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (potenciador de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (irrigación oral de triclosano, Endo) Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (fármaco para el sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix) PCK-3145 (potenciador de la apoptosis, Procyon) Doranidazole (potenciador de la apoptosis, Pola)

	SRL-172 (estimulantes de células T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulantes de PKC, GPC Biotech) CDA-II (potenciador de la apoptosis, Everlife) SDX-101 (potenciador de la apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (potenciador de la apoptosis, ChemGenex)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH) MX6 (potenciador de la apoptosis, MAXIA) Apomina (potenciador de la apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (potenciador de la apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (potenciador de la apoptosis, La Roche) Brostallicina (potenciador de la apoptosis, Pharmacia)
--	---	---

5 En una realización preferida se administra un compuesto de la invención en combinación con uno o más agentes antitumorales conocidos, como los siguientes: moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores retinoides, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteintransferasa, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la angiogénesis.

10 Los compuestos de la invención están especialmente bien adaptados para la administración en combinación con radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición de VEGF en combinación con radioterapia son conocidos por el experto en la materia (documento WO 00/61186).

15 El término «moduladores de receptores de estrógenos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión del estrógeno a los receptores de estrógenos (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de los receptores de estrógenos tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fluvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetil-propanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646.

20 El término «moduladores de receptores de andrógenos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos a los receptores de andrógenos (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores de andrógenos finasterida y otros inhibidores de la 5-alfa-reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

25 El término «moduladores de receptores de retinoides» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de retinoides a los receptores de retinoides (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores retinoides bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, alfa-difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

35 El término «citotóxicos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que desencadenan principalmente la muerte celular mediante acción directa sobre la función celular o que interfieren o inhiben la mitosis celular, como agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtúbulos e inhibidores de la topoisomerasa. Son ejemplos no limitantes de agentes citotóxicos tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, alretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilatato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platin(II)]bis-[diamina(cloro)platin(II)]-tetracloruro, diaricidinilespermina, trióxido de arsenio, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastón, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desaminio-3-azilridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (documento WO 00/50032).

50 Son ejemplos no limitantes de inhibidores de microtúbulos paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isotionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-bencenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

5 Son ejemplos no limitantes de inhibidores de la topoisomerasa topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazol[3,4,5-
 10 k]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo-[de]pirano-[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-
 (2S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobu-
 15 zoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-
 pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metil-
 amino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-
 ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]-
 10 pirazolo[4,5,1-de]-acridin-6-ona, N-[1-[2-(diethylamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxan-ten-4-il-
 metil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-
 15 hidroxil-7H-inden[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

20 Son ejemplos no limitantes de agentes antiproliferativos los oligonucleótidos ARN complementario y ADN complementario, como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimeta-
 25 bolitos como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxiluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexida, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-
 fluorometilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihydrobenzofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-
 30 desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, apli-
 dina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-
 b][1,4]tiacin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del
 25 ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diaza-tetraciclo-(7.4.1.0.0)-tetra-
 deca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-
 palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído-tiosemicarbazona.

30 El término «agentes antiproliferativos» también comprende anticuerpos monoclonales frente a factores de crecimiento no enumerados como «inhibidores de la angiogénesis», como trastuzumab, así como genes supresores de tumores, como p53.

35 En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, en el que dicho medicamento comprende al menos un principio farmacológicamente activo (fármaco) adicional.

En una realización preferida al menos un principio farmacológicamente activo es una sustancia como se describe en este documento.

40 En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, donde el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos un principio farmacológicamente activo adicional.

45 En una realización preferida al menos un principio farmacológicamente activo es una sustancia como se describe en este documento.

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

50 En una realización preferida la composición farmacéutica contiene al menos un compuesto adicional seleccionado a partir del grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o principio farmacéuticamente activo adicional distinto a los compuestos de la invención.

55 En otro aspecto de la invención se describe una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, al menos un principio farmacológicamente activo distinto a los compuestos de la invención que se describen en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la fabricación de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos según la invención y uno o más compuestos seleccionados a partir del grupo compuesto por excipientes sólidos, líquidos o semi-
 65 líquidos, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, se convierten en una forma de dosificación adecuada.

En otro aspecto de la invención se proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención y/o al menos una composición farmacéutica como se

describe en este documento y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo distinto a los compuestos de la invención.

5 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que logre la finalidad pretendida. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalada, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o de forma concu-
10 rrente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, el estado de salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de trata-
15 miento y la naturaleza del efecto deseado. Se prefiere la administración parenteral. Es especialmente preferida la administración oral.

Entre las formas de administración idóneas se incluyen, pero sin limitaciones, cápsulas, comprimidos, pellas, grageas, semisólidas, polvos, granulados, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhalado-
15 res, inyecciones, cataplasmas, geles, vendas, colirios, solución, jarabes, aerosoles, suspensión o emulsión, que pueden producirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe a continuación:

20 comprimidos: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares, comprimir dicha mezcla en los comprimidos (compresión directa), granulación opcional de parte de la mezcla antes de la compresión.

25 Cápsulas: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares para obtener un polvo fluido, opcionalmente, granular el polvo, rellenar las cápsulas abiertas con el polvo/granulado y cerrar las cápsulas.

30 semisólidos (pomadas, geles y cremas): disolver/dispersar el principio o principios activos en un vehículo acuoso o graso; mezclar posteriormente la fase acuosa/grasa con la fase grasa/acuosa complementaria y homogeneizar (solo las cremas).

35 supositorios (por vía rectal y vaginal): disolver/dispersar el principio o principios activos en el material vehículo capaz de licuarse mediante calor (vía rectal: el material vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es una solución calentada de un agente gelificante), vaciar dicha mezcla dentro de los moldes de supositorio, endurecer por calor y sacar los supositorios de los moldes.

aerosoles: dispersar/disolver el principio o principios activos en un propulsor, embotellar dicha mezcla en un nebulizador.

40 En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparacio-
45 nes farmacéuticas comprenden las etapas del procesamiento en medios mecánicos adecuados cono-
cidos en la materia que transfieren uno o más compuestos de la invención a una forma de dosificación adecuada para su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la
50 transferencia de uno o más compuestos de la invención a esta forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados a partir del grupo compuesto por vehículos, exci-
55 pientes, compuestos auxiliares y principios farmacéuticamente activos distintos de los compuestos de la invención. Entre las etapas de procesamiento idóneas se incluyen, pero sin limitaciones, combinar,
60 moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos prin-
cipios activos y no activos. Los sistemas mecánicos para realizar dichas etapas de procesamiento son conocidos en la materia a partir, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª
65 Edición. A este respecto, los principios activos son, preferiblemente, al menos un compuesto de la invención y uno o más compuestos adicionales distintos a los compuestos de la invención, que mues-
tran propiedades farmacéuticas valiosas, preferiblemente aquellos principios farmacéuticamente acti-
vos distintos a los compuestos de la invención, que se describen en este documento.

Especialmente idóneos para su uso por vía oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubier-
tos, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, zumos o gotas, idóneos para el uso por vía rectal son los
60 supositorios, idóneos para su uso por vía parenteral son las soluciones, preferiblemente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes, e idóneas para su uso
65 tópico son las pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Las preparaciones indicadas pueden estar esterilizadas y/o contener agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o una diversidad de otros principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas.

Son excipientes idóneos las sustancias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la adminis-
tración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos de la inven-

5 ción, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles de alquileno, glicoles de polietileno, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), preparados de celulosa y/o fosfatos cálcicos, por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato cálcico de hidrógeno, estearato de magnesio, talco, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

10 Si se desea, pueden añadirse agentes de desintegración, como los almidones mencionados anteriormente y, también, almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, como alginato sódico. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sin limitaciones, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o estearato cálcico y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados, que, si se desea, sean resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden
15 contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, lacas en solución y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma de administración que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve como resistencia a la
20 desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se usan diversos materiales para estas capas o revestimientos entéricos, entre estos materiales se incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca shellac, alcohol acetilo, soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa, como ftalato de acetilcelulosa, acetato de celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse
25 soluciones colorantes o pigmentos a los comprimidos o a las grageas recubiertas para, por ejemplo, su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de principios activos.

30 Las sustancias vehículo idóneas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son idóneas para la administración enteral (p. ej., oral), parenteral o para la aplicación tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, para administración enteral se usan comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios, para administración parenteral se usan suspensiones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes y para
35 aplicación tópica se usan pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden usarse, por ejemplo, para la producción de preparados para inyección.

40 Las preparaciones indicadas pueden esterilizarse y/o pueden contener excipientes, como compuestos lubricantes, conservantes, esterilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales que alteran la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. También pueden contener, si se desea, uno o más principios activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.

45 Entre otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral, se incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificador, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones, y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los principios activos preferiblemente se disuelven o resuspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

55 Las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para su administración oral incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Entre los agentes dispersantes o de suspensión para suspensiones acuosas se incluyen gomias sintéticas y naturales como goma de tragacanto, de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

60 Entre las formulaciones idóneas para la administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de los principios activos en una forma hidrosoluble, por ejemplo, sales y soluciones alcalinas hidrosolubles. Además, pueden administrarse suspensiones de los principios activos, como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen ácidos grasos, por ejemplo, el aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo, triglicéridos o polietilenglicol 400 (los compuestos son solubles en PEG-400).
65

Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

- 5 Para su administración mediante inhalación es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende en un gas propulsor o en una mezcla de gas propulsor (por ejemplo, CO₂ o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso, pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables como, por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

Entre las preparaciones farmacéuticas posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos de una combinación de uno o más principios activos con una base para supositorios. Las bases para supositorios idóneas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que están compuestas por una combinación de los principios activos con una base. Entre los posibles materiales base se incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafinados.

- 20 Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas idóneas, p. ej., sales de amonio cuaternario.

Las preparaciones farmacéuticas pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, de hecho, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la invención es conocida para el experto en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica.

- 45 Los compuestos de la invención y los principios activos adicionales generalmente se administran de manera análoga a las preparaciones comerciales. Normalmente, las dosis idóneas que son terapéuticamente eficaces están dentro del intervalo de entre 0,0005 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 0,005 mg y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal.

Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosis preferidas de un compuesto dado mediante una diversidad de medios. Un sistema preferido es medir la potencia fisiológica de un determinado compuesto.

Para los fines de la presente invención, se considera que están incluidas todas las especies de mamíferos. En una realización preferida, dichos mamíferos se seleccionan a partir del grupo compuesto por «primate, humano, roedor, equino, bovino, canino, felino, animales domésticos, ganado, mascotas, vaca, oveja, cerdo, cabra, caballo, poni, burro, mula, liebre, conejo, gato, perro, cobaya, hámster, rata y ratón». Más preferiblemente, estos mamíferos son humanos. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, ya que proporcionan un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

- 65 La dosis específica para el paciente individual depende, sin embargo, de una multitud de factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos empleados, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, tipo de dieta, tiempo y vía de administración, tasa de excreción, tipo de administración y forma de dosificación que se va a administrar, la combinación farmacéutica y la gravedad del

trastorno en particular al que se refiere el tratamiento. La dosis eficaz terapéutica específica para el paciente individual puede determinarse fácilmente mediante experimentación de rutina, por ejemplo, por el médico o facultativo, que aconseja o es responsable del tratamiento terapéutico.

- 5 En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos en cuestión puede determinarse mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de las células con el compuesto en cuestión a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente como para que los principios activos muestren una reacción relevante, normalmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para el análisis *in vitro* pueden usarse cultivos celulares de una muestra de biopsia.

Incluso sin más detalles, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

- 15 Anteriormente y a partir de ahora, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, «desarrollo convencional» significa que, si es necesario, se elimina el solvente, si es necesario, se añade agua y, si es necesario, se ajusta el pH entre 2 y 10; dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución de NaHCO₃ saturado, si se desea con agua y solución de NaCl saturado, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice mediante HPLC preparativa y/o cristalización. Si se desea, los compuestos purificados se liofilizan.

- 25 Espectrometría de masas (EM): ESI (ionización por electropulverización) (M+H)⁺

Lista de abreviaturas y acrónimos:

- 30 AcOH: ácido acético; anh: anhídrido, atm: atmósfera(s), BOC: terc-butoxicarbonilo; CDI: 1,1'-carbonil-diimidazol, conc.: concentrado, d: día(s), desc.: descomposición; DMAC: NN-dimetilacetamida, DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona; DMF: NN-dimetilformamida, DMSO: dimetilsulfóxido; DPPA: difenilfosforil-azida; EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol (100%), Et₂O: éter dietílico; Et₃H: trietilamina; h: hora(s); MeOH: metanol, éter pet.: éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60°C); temp.: temperatura; THF: tetrahidrofurano; TFA: ácido trifluoroacético; Tf: trifluorometanosulfonilo.

La invención se explica con más detalles mediante los ejemplos siguientes sin que, no obstante, se vea restringida por los mismos.

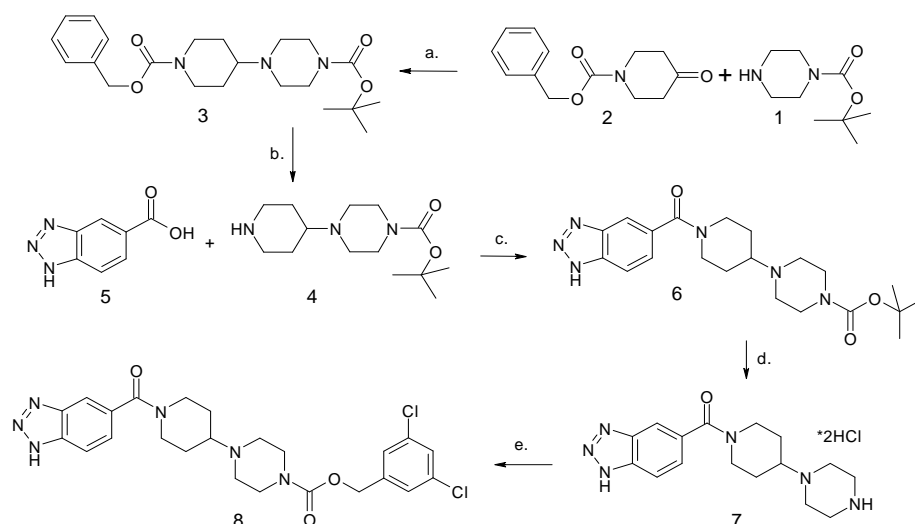
40

Ejemplos**1. Síntesis de compuestos seleccionados de la invención**

- 5 Se sintetizaron y caracterizados los compuestos recogidos a continuación. Sin embargo, recae en el conocimiento de un experto en la materia preparar y caracterizar estos compuestos de forma diferente.

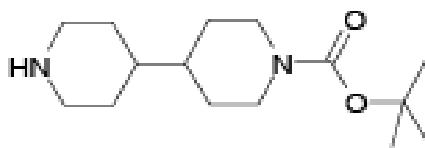
Ejemplo 1

- 10 Síntesis del éster-3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico **8**



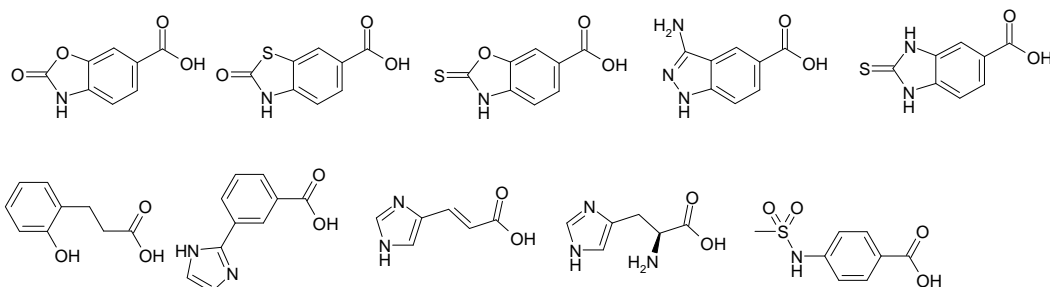
- 15 **a.** Se disolvieron N-Boc-piperazina **1** (50,0 g, 268 mmol) y el precursor **2** (70,0 g, 300 mmol) en MeOH (700 ml) y se añadió acetoxiboro hidruro de sodio (70,0 g, 300 mmol) a TA. Se agitó durante 15 h a TA. Se eliminó la porción principal de MeOH al vacío mediante un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en acetato de etilo (400 ml) y se lavó con agua (300 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y las fases orgánicas se mezclaron y secaron con sulfato sódico. Tras la filtración, la mezcla se concentró al vacío hasta sequedad y se pudo usar directamente sin procesamiento adicional (aceite incoloro **3**, 101 g, 255 mmol, al 95%).
- 20 **b.** El compuesto intermedio **3** (101 g, 255 mmol) se disolvió en THF (1 l), se añadió Pd/C al 5% (22,0 g, agua al 52,3 %). Se agitó bajo atmósfera de hidrógeno y presión estándar durante 16 h. Se utilizaron aproximadamente 6 l de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y concentró al vacío hasta sequedad. El producto **4** oleoso amarillento se cristalizó lentamente y se usó sin procesamiento adicional (58,9 g, 219 mmol, 86%).
- 25 **c.** Se añadieron ácido 1-H-benzotriazol-5-carbónico **5** (5,00 g, 18,6 mmol) y el compuesto intermedio **4** (3,00 g, 18,4 mmol) a DMF (30 ml); se añadieron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (3,60 g, 18,8 mmol) y 4-metilmorfolina (2,60 ml, 23,6 mmol) a TA. Se agitó durante 15 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta sequedad y se purificó directamente mediante una cromatografía en columna (gradiente con acetato de etilo/metanol). Se obtuvo un sólido incoloro (**6**, 34,0 g, 8,20 mmol, 44%).
- 30 **d.** El compuesto intermedio **6** (3,40 g, 8,20 mmol) se recogió en 2-propanol (10 ml), se añadieron HCl 6N en 2-propanol (25 ml) y la agitación continuó durante 5 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta sequedad y el resto se fraccionó con éter dietílico. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó. Se obtuvo el sólido **7** como dihidroclorhidrato (3,15 g, 8,13 mmol, 99%).
- 35 **e.** Se disolvió alcohol 3,5-diclorobencílico (75,4 mg, 0,42 mmol) en DMF (3 ml), se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (68,1 mg, 0,42 mmol) y se continuó agitando durante 2 h a TA. Se añadió a la mezcla el compuesto intermedio **7** (148 mg, 0,42 mmol) a TA. Se siguió agitando durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (20 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas mezcladas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y concentraron al vacío hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de acetato de etilo/metanol). El sólido incoloro resultante es el producto **8** (142 mg, 0,27 mmol, 65%).
- 40
- 45

De forma análoga a la descripción anterior, se usó la amina siguiente en lugar del producto intermedio 4:



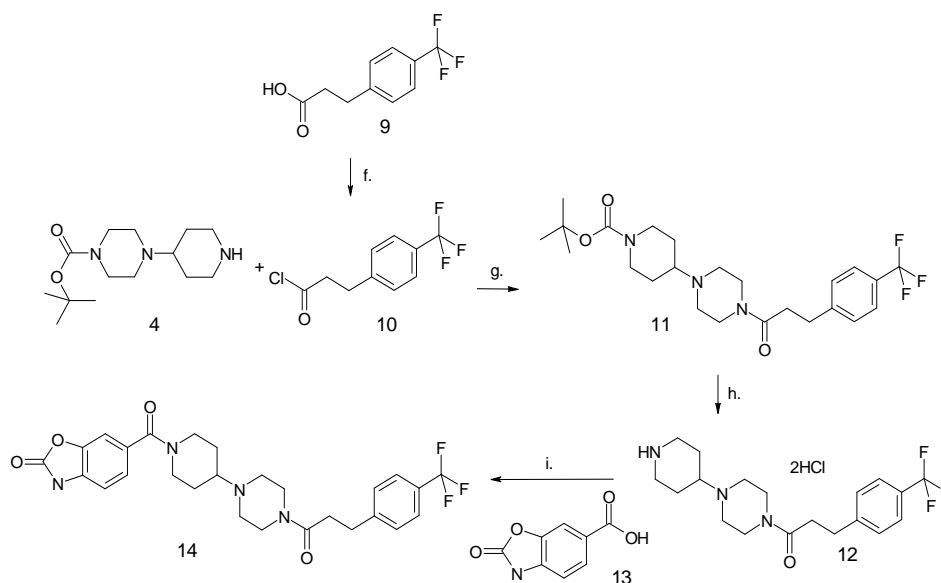
5

De forma análoga, el producto intermedio 5 se sustituyó por los ácidos siguientes:



10 Ejemplo 2

Síntesis de 6-(4-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperazin-1-il]-piperidin-1-carbonil}-3H-benzoxazol-2-ona **14**



15

f. Se recogió el ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico **9** (4,70 g, 21,5 mmol) en cloruro de tionilo (16 ml, 200 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta sequedad y se utilizó directamente sin purificación adicional. Se obtuvo un aceite de color marrón rojizo (**10**, 4,87 g, 20,6 mmol, 96%).

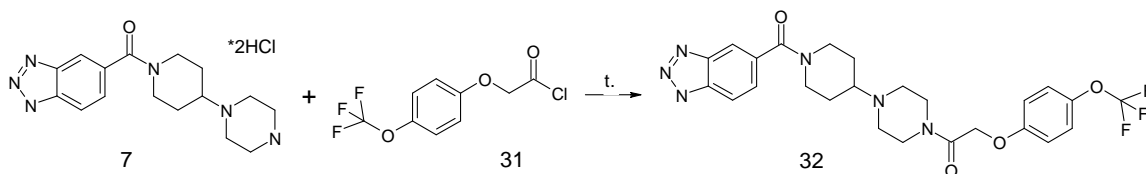
20

g. Se añadió el compuesto intermedio **4** (515 mg, 1,91 mmol) a DMF (5 ml), se añadió trietilamina (0,80 ml, 5,74 mmol) a TA. Posteriormente, se añadió gota a gota a la misma temperatura el cloruro de ácido **10** (995 mg, 3,83 mmol) disuelto en DMF (1 ml). Se agitó durante 15 h a TA. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas mezcladas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron al vacío hasta sequedad. Se obtuvo un sólido incoloro (**11**, 792 mg, 1,69 mmol, 88%) que se usó sin purificación adicional.

25

h. El producto intermedio **11** (0,75 g, 1,60 mmol) se recogió en HCl 6N en 2-propanol (10 ml) y se siguió agitando durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta sequedad y el resto se fraccionó con éter dietílico. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó. Se obtuvo el sólido incoloro **12** como dihidrocloruro (545 mg, 1,26 mmol, 79%).

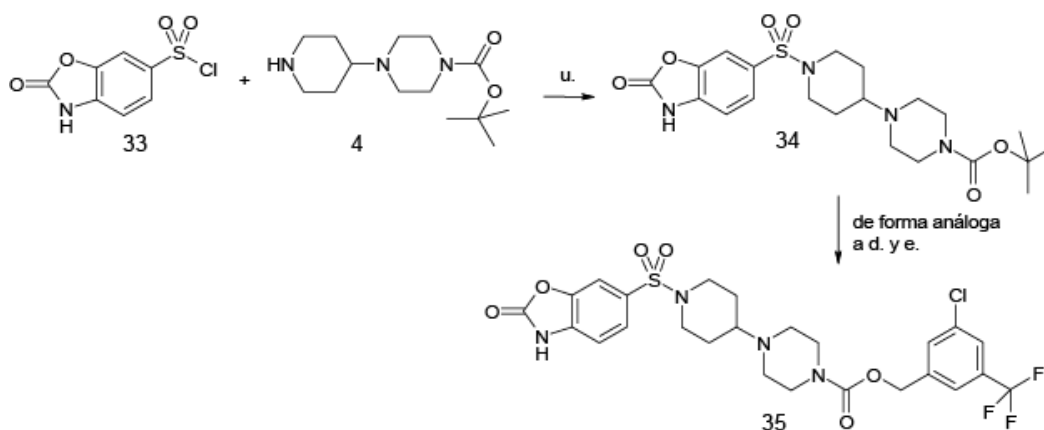
30



t. El compuesto **7** (100 mg, 0,26 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml), a continuación se añadió trietilamina (0,11 ml, 0,79 mmol) a 0°C seguido del compuesto **31** (130 mg, 0,50 mmol). Se agitó a TA durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua 3 veces y con sal muera una vez. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía (gradiente metanol/diclorometano) para obtener un sólido incoloro identificado como **32** (70,9 mg, 0,12 mmol, 48%).

10 Ejemplo 5:

Síntesis de éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-sulfonyl)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico



15

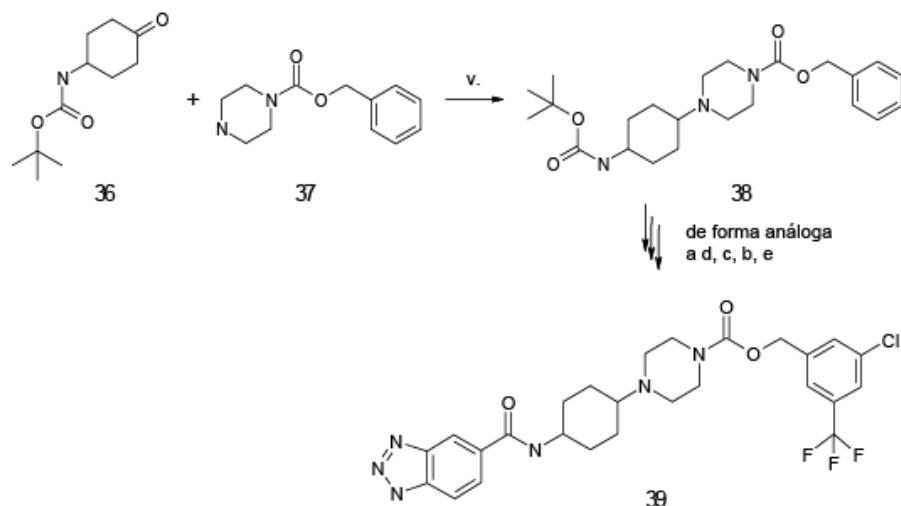
u. El compuesto **4** (0,54 g, 2,00 mmol) y trietil amina (0,28 ml, 2,00 mmol) se disolvieron en diclorometano (30 ml) y se añadió el compuesto **33** (0,47 g, 2,00 mmol) lentamente a TA. Se agitó durante 16 h más a TA. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo) para obtener un sólido incoloro identificado como **34** (0,29 g, 0,12 mmol, 31%).

20

De forma análoga a los procedimientos generales d a e, se sintetizó el compuesto **35**.

25 Ejemplo 6:

Síntesis de éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico



- 5 v. El compuesto **36** (1,20 g, 5,63 mmol) y el compuestos **37** (1,50 g, 6,81 mmol) se disolvieron en metanol (100 ml) y se añadió triacetoxiboro hidruro de sodio (1,50 g, 7,07 mmol) lentamente a TA. La mezcla se agitó durante 18 h a TA. El solvente se evaporó y el residuo se redisolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución de hidrogenocarbonato de sodio. Esta solución acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y evaporaron hasta sequedad. El compuesto sólido sin procesar **38** (1,90 g, 4,55 mmol, 81%) se usó sin purificación adicional.

De forma análoga a los procedimientos generales d, c, b y e, se sintetizó el compuesto **39**.

- 15 En la tabla 2 se proporciona un resumen general sobre compuestos adicionales de la invención sintetizados de forma análoga incluyendo los parámetros fisicoquímicos de todos los compuestos de la invención.

Tabla 2

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] ⁺	HPLC tR [min] ¹	HPLC/EM tR [min] ²
1	3-(2-hidroxi-fenil)-1-[1'-(3'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-propan-1-ona	566	4,61	2,39
11	[1'-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-(4'-metil-bifenil-2-il)-metanona	509	4,00	2,04
12	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 1'-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico	516 518	4,69	2,32
13	[1'-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-(4'-metil-bifenil-3-il)-metanona	509	4,21	2,16
19	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	517 519	3,23	1,76
20	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	517 519	3,41	1,93
21	3-(2-hidroxi-fenil)-1-{4-[4-(3'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona	567	3,01	1,87
22	1-[1'-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona	515	3,97	2,21

ES 2 422 718 T3

23	1-[1'-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-2-(4-cloro-fenil)-etanona	467	3,68	2,10
25	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	533 535	3,55	1,83
31	(3,5-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	502 504	3,07	1,71
32	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona	516		1,69
33	6-(4-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-carbonil)-3H-benzooxazol-2-ona	532	3,49	1,72
34	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	518	3,23	1,61
35	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	586	3,49	1,75
36	Éster 4-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	502	3,04	1,43
37	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	550	3,55	1,76
38	Éster 5-cloro-2-metoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	514	3,07	1,61
39	Éster 2-cloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	484	2,88	1,62
40	Éster 4-metil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	464	2,96	1,62
41	Éster 3-cloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	484	2,99	1,63
42	Éster 4-cloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	484	3,04	1,66
43	Éster 4-isopropil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	492	3,41	1,81
45	Éster 3,4-dicloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	517 519	3,25	1,75
46	Éster 2,4-dicloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	517 519	3,25	1,74
47	Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	534	3,36	1,76
48	(1H-benzotriazol-5-il)-(4-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-metanona	585	3,76	1,79

ES 2 422 718 T3

49	6-(4-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il}-piperazin-1-carbonil)-3H-benzooxazol-2-ona	532	3,15	1,71
50	1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona	516	3,52	1,70
52	(1H-benzotriazol-5-il)-(4-[4-(5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il)-metanona	528	2,91	1,63
58	(E)-3-(3H-imidazol-4-il)-1-(4-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il}-piperazin-1-il)-propenona	491	2,83	1,58
59	N-[4-(4-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il}-piperazin-1-carbonil)-fenil]-metanosulfonamida	568	3,31	1,76
60	1-(4-{4-[3-(1H-imidazol-2-il)-benzoil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona	541	2,91	1,63
61	1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propan-1-ona	500		1,64
62	Éster 4-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	502	3,20	1,72
63	Éster 4-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 3-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico	502	3,12	1,66
64	6-(4-{4-[3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propionil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-carbonil)-3H-benzooxazol-2-ona	516	3,01	1,64
65	Éster 4-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	518	3,17	1,71
67	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propan-1-ona	500	2,91	1,62
69	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3,5-dicloro-fenil)-propan-1-ona	515 517	3,15	1,57
71	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	518	3,23	1,63
72	2-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-N-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-acetamida	565	3,28	1,65
73	Éster 2-fluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	536	3,41	1,80
74	Éster 2-fluoro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	536	3,31	1,74
75	Éster 3-fluoro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	536	3,41	1,76
76	Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	534	3,41	1,76

ES 2 422 718 T3

77	Éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	552	3,57	1,90
78	Éster 3-cloro-4-fluoro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	502	3,23	1,61
79	Éster 3,4,5-trifluoro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	503	3,2	1,63
80	Éster 4-bromo-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	528	3,28	1,69
81	1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-nitro-fenil)-propan-1-ona	493	2,61	1,44
82	1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(2,4-dicloro-fenil)-propan-1-ona	515 517	3,23	1,69
83	(E)-1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-propenona	542	3,17	1,64
84	1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-isopropil-fenil)-propan-1-ona	490	3,36	1,72
85	Éster 3,4-dicloro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	517 519	3,33	1,78
86	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	550	3,6	1,83
87	Éster 4-isopropil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	492	3,47	1,81
88	1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-metanosulfonil-fenil)-propan-1-ona	526	1,36	1,20
89	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-{4-[(S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-carboxílico	510	2,83	1,44
90	(E)-1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(3,5-dicloro-fenil)-propenona	513 515	3,28	1,74
91	(1H-benzotriazol-5-il)-{4-[1-(3,5-dicloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-metanona	505 507	3,01	1,56
92	Éster 3-cloro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	552	3,55	1,76
93	Éster 3,5-dicloro-4-fluoro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	535 537	3,44	1,76
94	4-(3-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-oxo-propil)-benzotrilo	473	2,11	1,36
95	Éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	552	3,41	1,78

ES 2 422 718 T3

96	Éster 3-cloro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	552	3,39	1,77
97	Éster 3,5-dicloro-4-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	535 537	3,31	1,74
98	Éster 3,5-dibromo-4-metil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	621	3,60	1,78
99	Éster 5-cloro-2-fluoro-3-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	570	3,36	1,72
100	Éster 4-fluoro-3-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	536	3,15	1,63
101	Éster 3-cloro-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	568	3,44	1,77
102	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etanona	520	3,04	1,53
103	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etanona	520	3,01	1,53
104	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-propan-1-ona	534	3,28	1,60
105	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona	534	3,25	1,61
106	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(4-fluoro-3,5-dimetil-fenil)-propan-1-ona	494	3,09	1,56
112	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(3-amino-1H-indazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	532		1,653
113	Éster 2,3-difluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	554	3,49	1,712
114	Éster 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	589	3,57	1,759
115	Éster 3-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	518	3,31	1,651
116	Éster 3-cloro-4,5-difluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	520	3,31	1,636
117	Éster 4-cloro-3-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	502	3,23	1,639
118	Éster 3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	552	3,52	1,741

ES 2 422 718 T3

119	Éster 4-metil-3-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	532	3,44	1,735
120	Éster 4-metoxi-3,5-dimetil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	508	3,09	1,598
121	Éster 3,4,5-trimetoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	540	2,45	1,409
122	4-trifluorometilsulfanil-bencilamida del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	549	3,17	1,673
123	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(4-clorofenil)-propan-1,2-diona	496	2,93	1,539
124	(1H-Benzotriazol-5-il)-{4-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-metanona	564	3,15	1,625
125	(1H-benzotriazol-5-il)-{4-[4-(3'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-metanona	564	3,2	1,653
126	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotriazol-6-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	550	3,33	1,732
127	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	549	3,17	1,627
128	Éster 3-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	534	3,36	1,696
129	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-propan-1-ona	518	3,2	1,601
130	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3,5-dibromo-4-metil-fenil)-propan-1-ona	617, 619, 621	3,6	1,84
131	Éster 1-(4-cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	551	2,99	1,553
132	Éster 1-(4-trifluorometil-fenil)-etilico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	532	3,41	1,733
133	1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-propan-1-ona	534	3,28	1,694
134	Éster 2-metil-2H-indazol-3-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	504	1,71	1,352
135	Éster [3,3']bitiofenil-5-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	538	3,31	1,66
136	Éster benzo[1,3]dioxol-5-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	494	2,48	1,378
137	Éster 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	508	2,51	1,445

ES 2 422 718 T3

138	2-(1H-benzotriazol-5-il)-1-(4-{4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-etanona	516	3,09	1,529
139	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-1H-benzotriazol-5-il-acetil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	600	3,68	1,853
140	(3,5-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-[1-(2-1H-benzotriazol-5-il-acetil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	517	3,23	1,659
141	2-(1H-benzotriazol-5-il)-1-(4-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-etanona	584	3,52	1,769
142	6-(4-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-carbonil)-3H-benzooxazol-2-ona	586	3,6	1,812
143	Éster 3-cloro-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	568	3,65	1,751
144	Éster 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	589	3,6	1,753
145	Éster 4-cloro-3-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	568	3,6	1,794
146	Éster 3-bromo-5-cloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	561, 563	3,41	1,642
147	Éster 3,5-dimetil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	478	3,17	1,63
148	Éster 3,5-dibromo-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	605, 607, 609	3,41	1,732
149	Éster 4-metilsulfanil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	496	3,04	1,592
150	Éster 3,5-dimetoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	510	2,77	1,496
151	Éster 4-etil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	478	3,17	1,66
152	Éster 3-cloro-5-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	502	3,09	1,603
153	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotriazol-6-sulfonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	654	4,03	1,978
154	Éster 3-bromo-5-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	545, 547	3,15	1,672
155	Éster 4-bromo-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	527, 529	3,07	1,627
156	Éster 4-bromo-2-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	545, 547	3,12	1,667

ES 2 422 718 T3

157	Éster 4-bromo-2,6-difluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	563, 565	3,12	1,664
158	Éster 3-fluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	536	3,31	1,687
159	(1H-benzotriazol-5-il)-{4-[4-(5-bromo-benzofuran-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-metanona	537, 539	3,09	1,564
160	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-etanona	534	3,09	1,645
161	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	617	3,65	1,821
162	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	586	3,73	1,888
163	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotriazol-6-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	618	3,79	1,851
164	1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1,3-diona	530	3,04	1,533
165	Éster 3,4-difluoro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	554	3,41	1,695
166	Éster 3-bromo-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	611, 613	3,63	1,806
167	Éster 4-difluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	516	3,09	1,549
168	Éster 4-difluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	532	3,28	1,649
169	Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etilico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	600	3,73	1,884
170	Éster 2,2,2-trifluoro-1-p-tolil-1-trifluorometil-etílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	600	3,73	1,914
171	Éster (S)-1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etilico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	600	3,68	1,878
172	Éster 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etilico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	600	3,63	1,856
173	Éster 2-metil-5-fenil-furan-3-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	530	3,49	1,764

174	Éster 2-(4-cloro-fenil)-4-metil-tiazol-5-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	581	3,39	1,757
175	Éster 3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	569	2,8	1,512
176	1-(4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il)-3-(3,4-dimetil-fenil)-butan-1-ona	490	2,8	1,604
177	1-(4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)-butan-1-ona	530	3,07	1,672
178	Éster 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-ciclopropilo del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	612	3,65	1,844
179	(1H-benzotriazol-5-il)-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-metanona	494	3,04	1,618
180	2-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-N-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acetamida	585	3,12	1,628
181	2-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetamida	513	3,97	1,391
183	Éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-sulfonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	604	3,33	1,882
184	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-3-oxo-piperazin-1-carboxílico	600	3,13	2,177
185	Éster bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico	464	2,29	1,434
186	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico	600	2,61	1,855
187	Éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico	566	3,65	1,754
188	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico	564		1,725
189	Éster 3-fluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico	550		1,725

A continuación se muestran los datos de ^1H -RMN para compuestos seleccionados:

Compuesto 12, $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$

5

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) \square [ppm] = 8,00-7,88 (m, 2H), 7,56 (t, J = 1,9, 1H), 7,45-7,35 (m, 3H), 5,07 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,04 (d, J = 12,9, 2H), 2,90-2,65 (5H), 1,88-1,50 (m, 5H), 1,46-1,28 (m, 2H), 1,28-1,12 (d, J = 26,3, 2H), 1,12-1,03 (m, 2H).

10

ES 2 422 718 T3

Compuesto 13, C₃₁H₃₃N₅O₂

5 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) □ [ppm] = 15,83 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,70 (d, J = 7,7, 1H), 7,58 (d, J = 7,6, 3H), 7,50 (t, J = 7,6, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 15,3, 7,7, 3H), 4,54 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,15-2,84 (m, 2H), 2,63-2,82 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,92-1,50 (m, 4H), 1,41 (s, 2H), 1,08-1,28 (m, 4H).

Compuesto 19, C₂₄H₂₆Cl₂N₆O₃

10 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) □ [ppm] = 15,83 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,57 (t, J = 1,8, 1H), 7,45 (d, J = 8,4, 1H), 7,42 (d, J = 1,8, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,69-4,32 (m, 1H), 3,70-3,35 (m, 5H), 3,14-2,70 (m, 3H), 2,62-2,52 (m, 4H), 1,91-1,60 (m, 2H), 1,50-1,37 (m, 2H).

Compuesto 25, C₂₅H₂₆Cl₂N₄O₅

15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) □ [ppm] = 11,75 (s, 1H), 7,55 (t, J = 1,9, 1H), 7,41 (d, J = 1,9, 2H), 7,32 (d, J = 1,4, 1H), 7,18 (dd, J = 8,0, 1,4, 1H), 7,11 (d, J = 8,0, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,01 (d, J = 13,2, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,95-2,71 (m, 3H), 2,48-2,38 (m, 4H), 1,74 (d, J = 10,9, 2H), 1,38-1,25 (m, 3H).

Compuesto 34, C₂₅H₂₇F₃N₆O₃

20 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) □ [ppm] = 15,83 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,74 (d, J = 8,1, 2H), 7,57 (d, J = 8,0, 2H), 7,44 (d, J = 8,3, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,47-3,34 (m, 5H), 3,14-2,68 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 4H), 1,94-1,58 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H).

25 Compuesto 75, C₂₅H₂₆F₄N₆O₃

30 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) □ [ppm] = 15,88 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,63 (d, J = 9,0, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,0, 1H), 7,44 (d, J = 8,1, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,05 (d, J = 9,2, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,44-3,32 (m, 2H), 3,17 (d, J = 5,1, 1H), 2,95-2,72 (m, 2H), 2,60-2,50 (m, 4H), 1,75 (d, J = 11,8, 2H), 1,38-1,25 (m, 2H).

Compuesto 77, C₂₅H₂₆ClF₃N₆O₃, (C₂₅H₂₅(D)ClF₃N₆O₃)

35 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) □ [ppm] = 15,88 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,05 (d, J = 8,8, 2H), 3,81-3,39 (m, 2H), 2,95-2,71 (m, 3H), 2,60-2,45 (m, 4H), 1,76 (d, J = 9,4, 2H), 1,48-1,17 (m, 3H).

40 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, cambiado por d-TFA) □ [ppm] = 8,14 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,5, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,5, 1,3, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,21 (d, J = 13,5, 2H), 3,66-3,21 (m, 8H), 3,09-2,75 (m, 3H), 2,11 (d, J = 11,5, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H).

Compuesto 101, C₂₅H₂₆ClF₃N₆O₄

45 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) □ [ppm] = 15,83 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,67 (d, J = 1,9, 1H), 7,57 (dd, J = 8,4, 1,1, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,39 (m, 5H), 3,01 (s, 1H), 2,85 (s, 1H), 2,60-2,49 (m, 4H), 1,90-1,58 (m, 2H), 1,52-1,31 (m, 2H).

Compuesto 112

50 ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 11,55 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,1, 2H), 7,57 (d, J=8,1, 2H), 7,27-7,21 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,03 (d, J=12,8, 2H), 3,50 (s, 4H), 3,30-3,20 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 1H), 1,76 (d, J=11,9, 2H), 1,39-1,28 (m, 2H).

Compuesto 115

55 ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 15,79 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,44 (d, J=8,5, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,39 (s, 4H), 3,29 (s, 4H), 3,17-2,72 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 1H), 1,90-1,60 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 2H).

60 Compuesto 116

65 ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 15,80 (m, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,38 (s, 7H), 3,10-2,76 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 1,90-1,60 (m, 2H), 1,49-1,35 (m, 2H).

Compuesto 118

ES 2 422 718 T3

1H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 15,85 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,58 (dt, $J=8,3$, 1,1, 1H), 7,50 (dd, $J=11,3$, 1,9, 1H), 7,44 (dd, $J=8,6$, 0,9, 1H), 7,31 (d, $J=9,0$, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,38 (s, 5H), 3,12-2,75 (m, 4H), 1,90-1,60 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H).

5 Compuesto 123

1H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 15,83 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,46-7,39 (m, 3H), 7,29 (d, $J=8,4$, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,72-3,38 (m, 3H), 3,18 (t, $J=4,9$, 2H), 3,10-2,72 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,41 (s, 2H), 2,20 (s, 2H), 1,83-1,53 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 2H).

10

Compuesto 127

1H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 12,56 (s, 2H), 7,74 (d, $J=8,1$, 2H), 7,57 (d, $J=8,1$, 2H), 7,13 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,45-3,45 (m, 12H), 2,89 (s, 1H), 1,75 (s, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H).

15

Compuesto 139

1H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 15,57 (s, 1H), 8,08-8,03 (m, 3H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,29 (d, $J=8,6$, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,39 (d, $J=13,0$, 1H), 4,02 (d, $J=13,0$, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,45-3,25 (m, 5H), 2,99 (t, $J=12,1$, 1H), 2,55 (t, $J=12,1$, 1H), 2,47-2,38 (m, 4H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,26-1,12 (m, 2H).

20

Compuesto 140

1H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 15,50 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,85 (d, $J=8,5$, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 (d, $J=1,9$, 2H), 7,30 (d, $J=8,5$, 1H), 7,11 (t, $J=1,9$, 1H), 4,41 (d, $J=13,0$, 1H), 4,04 (d, $J=12,0$, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,45-3,35 (m, 5H), 3,01 (t, $J=11,9$, 1H), 2,59 (t, $J=11,9$, 1H), 2,48-2,41 (m, 4H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,29-1,14 (m, 2H).

25

Compuesto 144

1H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 15,85 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,44 (dd, $J=8,6$, 1,1, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,32 (s, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 1,73 (d, $J=12,3$, 2H), 1,35-1,22 (m, 2H).

30

Compuesto 147

1H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 15,70 (m, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,43 (d, $J=9,1$, 1H), 6,94 (s, 3H), 4,98 (s, 2H), 4,50 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,35 (s, 5H), 3,10-2,65 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 3H), 2,26 (s, 6H), 1,92-1,60 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 2H).

40

Compuesto 152

1H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 15,78 (s, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,45 (d, $J=8,8$, 1H), 7,40 (dt, $J=8,8$, 2,1, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (d, $J=9,4$, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,52 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,50-3,40 (s, 7H), 3,12-2,72 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 1H), 1,92-1,62 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H).

45

Compuesto 153

1H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 12,33 (s, 1H), 8,07-8,03 (m, 4H), 7,62 (dd, $J=8,4$, 1,9, 1H), 7,28 (d, $J=8,4$, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,63 (d, $J=11,7$, 2H), 3,35 (s, 4H), 2,43-2,37 (m, 4H), 2,24 (t, $J=11,0$, 3H), 1,75 (d, $J=10,9$, 2H), 1,48-1,38 (m, 2H).

50

Compuesto 158

1H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 15,75 (m, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,81 (t, $J=7,9$, 1H), 7,50 (d, $J=11,8$, 1H), 7,45 (d, $J=9,3$, 1H), 7,40 (d, $J=8,1$, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,52 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,45 (s, 6H), 3,12-2,75 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H), 1,92-1,60 (m, 2H), 1,50-1,37 (m, 2H).

55

Compuesto 160

1H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 15,85 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,44 (d, $J=8,5$, 1H), 7,27 (d, $J=8,7$, 2H), 7,02-6,97 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,43 (s, 5H), 3,12-2,75 (m, 2H), 2,62-2,40 (m, 2H), 1,92-1,60 (s, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H).

60

Compuesto 161

1H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 12,64 (s, 2H), 8,09-8,04 (m, 3H), 7,15 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,70-3,41 (m, 6H), 2,89 (s, 2H), 2,49-2,44 (m, 4H), 1,74 (s, 2H), 1,42-1,30 (m, 2H).

65

ES 2 422 718 T3

Compuesto 162

5 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 15,86 (s, 1H), 8,05 (s, 3H), 7,94 (d, $J=7,6$, 2H), 7,43 (d, $J=8,4$, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,03 (d, $J=12,8$, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,28 (s, 5H), 2,95-2,75 (s, 2H), 2,61-2,45 (m, 2H), 1,76 (d, $J=11,0$, 2H), 1,36-1,26 (m, 2H).

Compuesto 163

10 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 12,01 (s, 1H), 8,05 (s, 3H), 7,64 (d, $J=1,5$, 1H), 7,29 (dd, $J=8,2$, 1,6, 1H), 7,13 (d, $J=8,2$, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,98-3,56 (m, 2H), 3,36 (s, 7H), 2,89 (s, 2H), 2,58-2,50 (m, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,39 (cd, $J=12,2$, 4,2, 2H).

Compuesto 169

15 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 15,84 (s, 1H), 8,03 (s, 3H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,43 (d, $J=8,7$, 1H), 5,88 (c, $J=6,6$, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,70-3,30 (m, 6H), 3,10-2,75 (m, 2H), 2,62 - 2,31 (m, 4H), 1,89-1,60 (m, 2H), 1,52 (d, $J=6,6$, 3H), 1,48-1,38 (m, 2H).

Compuesto 178

20 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 15,85 (s, 1H), 7,90-7,91 (m, 3H), 7,77 (s, 2H), 7,44 (d, $J=8,4$, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,72-3,30 (m, 7H), 3,12-2,75 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,48-2,38 (m, 2H), 1,92-1,60 (m, 2H), 1,52-1,35 (m, 6H).

25

Compuesto 179

30 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 15,83 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,44 (d, $J=9,2$, 1H), 7,32 (d, $J=8,5$, 2H), 7,22 (d, $J=8,5$, 2H), 4,52 (s, 1H), 3,69-3,5 (m, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,12-2,77 (m, 2H), 2,60-2,41 (m, 4H), 2,31 (t, $J=7,2$, 2H), 1,96-1,60 (m, 2H), 1,51-1,36 (m, 3H), 1,22-1,15 (m, 1H).

Compuesto 183

35 1H RMN (400 MHz, DMSO) δ = 12,11 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (d, $J=1,5$, 1H), 7,53 (dd, $J=8,2$, 1,7, 1H), 7,29 (d, $J=8,2$, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,65 (d, $J=11,6$, 2H), 3,58-3,30 (m, 4H), 2,42 (s, 4H), 2,22 (t, $J=11,0$, 3H), 1,76 (d, $J=11,5$, 2H), 1,52-1,38 (m, 2H).

Compuesto 184

40 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 8,10 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (d, $J=12,5$, 1H), 7,93 (d, $J=8,4$, 1H), 7,44 (d, $J=8,5$, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,11-3,93 (m, 2H), 3,67-3,50 (m, 3H), 3,40-3,33 (m, 2H), 3,30-2,75 (m, 4 H), 1,78-1,41 (m, 4H).

Compuesto 187

45 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 15,88 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,36 (d, $J=7,8$, 1H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,50-3,24 (m, 8H), 2,35-2,27 (m, 1H), 1,93 (d, $J=11,7$, 2H), 1,83 (d, $J=11,3$, 2H), 1,48-1,27 (m, 4H).

Compuesto 188

50 1H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 8,43 (s, 1H), 8,36 (d, $J=7,8$, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,73 (d, $J=8,1$, 2H), 7,51 (d, $J=8,2$, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,50-3,15 (m, 9H), 2,35-2,27 (m, 1H), 1,93 (d, $J=11,5$, 2H), 1,83 (d, $J=11,3$, 2H), 1,45-1,29 (m, 4H).

55

Se usaron los siguientes métodos analíticos para determinar los parámetros fisicoquímicos ilustrados:

ESI: espectrometría de masas con ionización por electropulverización (M+H)⁺

60

Método ¹HPLC (no polar)

Solvente A: agua + TFA al 0,1%

65

Solvente B: acetonitrilo + TFA al 0,08%

Flujo: 1,5 ml/min

Gradiente:

5	0,0 min	B al 20%
	5,0 min	B al 100%
	5,5 min	B al 100%
10	6,0 min	B al 20%
	6,5 min	B al 20%

Columna: Chromolith Performance RP18e 100-3

15 Método ²HPLC/EM (polar)

Solvente A: agua + ácido fórmico al 0,05 %

20 Solvente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04 %

Flujo: 2,4 ml/min

longitud de onda: 220 nm

25 Gradiente:

	0,0 min	B al 4 %
	2,8 min	B al 100 %
30	3,3 min	B al 100 %
	3,4 min	B al 4 %

Columna: Chromolith Speed ROD RP-18e 50-4,6 mm

35 II. Ensayo de autotaxina

Descripción del ensayo

40 La actividad autotaxina se mide indirectamente mediante el reactivo Amplex Red. En este desarrollo, Amplex Red se mide como indicador fluorogénico del H₂O₂ generado. La autotaxina convierte el sustrato lisofosfatidilcolina (LPC) en fosfocolina y ácido lisofosfatídico (LPA). Tras la conversión, la fosfocolina se hace reaccionar con la fosfatasa alcalina para obtener fosfato inorgánico y colina. Durante la siguiente etapa la colina es oxidada por la colina oxidasa para obtener betaína, a partir de la cual se genera H₂O₂. El H₂O₂ reacciona con el reactivo Amplex Red en presencia de peroxidasa (peroxidasa de rábano picante) con una estequiometría 1:1 y se produce resorufina altamente fluorescente. La fluorescencia generada se mide en modo cinético dependiente de reacción para poder sustraer las señales de fluorescencia de otros posibles compuestos fluorescentes que no son parte de la reacción de la fluorescencia total medida.

Realización del ensayo

55 Se disuelven 1,5 µl de una solución patrón o de los compuestos de la invención en Hepes 20 mM, pH 7,2 con un máximo de DMSO al 7,7,% en concentraciones individuales. La solución resultante se incuba previamente junto con 10 µl (16 ng) de autotaxina recombinante altamente purificada en una placa de microvaloración de 384 pocillos de color negro durante 30 min a 22°C.

60 A continuación, la reacción se inicia mediante la adición de 5 µl de L-a-lisofosfatidilcolina (LPC), por lo que la concentración final de LPC es de 75 µM. La mezcla se incuba durante 90 min a 37°C. Tras la incubación se añaden el reactivo Amplex Red, la peroxidasa (peroxidasa de rábano picante) y la colina oxidasa. La fluorescencia se mide inmediatamente a una longitud de onda de 612 nm con una longitud de onda de excitación de 485 nm, en un lector de fluorescencia «multimodo Teca Ultra». La actividad de autotaxina se calcula indirectamente a través de la cantidad de H₂O₂ generado detectado.

65 Para el análisis de la IC₅₀, se realizaron diez diluciones seriadas 1:3 por duplicado empezando a 30 µM para cada compuesto.

Los valores de IC₅₀ se calcularon sobre datos normalizados. Para la normalización se añadieron pocillos control a cada placa del ensayo y se estableció como 100% la señal de los pocillos control sin

ES 2 422 718 T3

inhibición, mientras que la señal inhibida por 500 μM de C14 LPA (Avantis Polar Lipids, n.º de Catálogo 857120P) se estableció como 0%. Las curvas se ajustaron y se calcularon los valores de IC_{50} mediante el siguiente modelo usando el software de análisis adecuado:

$$Y = \text{Base} + (100 - \text{Base}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{Meseta})})$$

Donde X es el logaritmo de la concentración. Y es la respuesta

; Y empieza en la Base y va hasta la parte Superior con forma de sigmoide.

Material

Placa de microvaloración: microplaca PS, 384 pocillos, volumen pequeño, color negro de Corning, n.º de cat. 3677

Proteína: autotaxina recombinante (expresión en células Hi5 infectadas con baculovirus)

Sustrato: L-a-lisofosfatidil colina (huevo de gallina); Avanti Polar Lipids n.º de catálogo 830071P

Patrón: C14 LPA, Avanti Polar Lipids, n.º de cat: 857120P

Reactivo de detección: reactivo Amplex Red; Invitrogen n.º de catálogo A12222, disuelto en 1,923 ml de DMSO; peroxidasa de tipo VI-A (rábano picante), Sigma n.º de catálogo P6782; disuelta en 7,45 ml de tampón de ensayo, Colina oxidasa; Sigma n.º de catálogo C5896; disuelta en 2,47 ml de tampón de ensayo.

Mezcla del reactivo de detección: dilución 1:100 del reactivo Amplex Red en tampón de ensayo.

Tampón de ensayo: Tris-HCl 200 mM, Merck, n.º de cat. 1.08219, pH 7,9; BSA al 0,1%, sin lípidos, Roche, n.º de cat. 775835

Tabla 3

Compuesto	Nombre químico	Valor de IC_{50} [M] o %CTRL (1E-05)
1	3-(2-hidroxi-fenil)-1-[1'-(3'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-propan-1-ona	< 1,00E-06
11	[1'-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-(4'-metil-bifenil-2-il)-metanona	< 1,00E-06
12	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 1'-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico	< 1,00E-06
13	[1'-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-(4'-metil-bifenil-3-il)-metanona	< 1,00E-05
19	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
20	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06
21	3-(2-hidroxi-fenil)-1-[4-[4-(3'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il]-propan-1-ona	< 1,00E-06
22	1-[1'-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona	< 1,00E-06
23	1-[1'-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-2-(4-cloro-fenil)-etanona	< 3,00E-05

ES 2 422 718 T3

25	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06
31	(3,5-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 3,00E-05
32	1-[4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona	< 1,00E-06
33	6-(4-[4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperazin-1-il]-piperidin-1-carbonil)-3H-benzooxazol-2-ona	< 1,00E-06
34	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
35	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
36	Éster 4-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
37	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
38	Éster 5-cloro-2-metoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
39	Éster 2-cloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
40	Éster 4-metil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
41	Éster 3-cloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
42	Éster 4-cloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
43	Éster 4-isopropil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
45	Éster 3,4-dicloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
46	Éster 2,4-dicloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
47	Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
48	(1H-benzotriazol-5-il)-(4-[4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-carbonil]-piperazin-1-il]-piperidin-1-il)-metanona	< 1,00E-05
49	6-(4-[1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il]-piperazin-1-carbonil)-3H-benzooxazol-2-ona	< 1,00E-06
50	1-[4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona	< 1,00E-05

ES 2 422 718 T3

52	(1H-benzotriazol-5-il)-{4-[4-(5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-metanona	< 1,00E-05
58	(E)-3-(3H-imidazol-4-il)-1-(4-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il}-piperazin-1-il)-propenona	< 1,00E-05
59	N-[4-(4-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il}-piperazin-1-carbonil)-fenil]-metanosulfonamida	< 1,00E-05
60	1-(4-{4-[3-(1H-imidazol-2-il)-benzoil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona	< 3,00E-05
61	1-(4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il)-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propan-1-ona	< 1,00E-05
62	Éster 4-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06
64	6-(4-{4-[3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propionil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-carbonil)-3H-benzooxazol-2-ona	< 1,00E-05
65	Éster 4-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
67	1-(4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il)-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propan-1-ona	< 1,00E-05
69	1-(4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il)-3-(3,5-dicloro-fenil)-propan-1-ona	< 1,00E-05
71	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06
72	2-[4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il]-N-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-acetamida	< 1,00E-05
73	Éster 2-fluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06
74	Éster 2-fluoro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-05
75	Éster 3-fluoro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06
76	Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06
77	Éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06
78	Éster 3-cloro-4-fluoro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06
79	Éster 3,4,5-trifluoro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06
80	Éster 4-bromo-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06

ES 2 422 718 T3

81	1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-4-il]-piperidin-1-il}-3-(4-nitro-fenil)-propan-1-ona	< 1,00E-06
82	1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(2,4-dicloro-fenil)-propan-1-ona	< 1,00E-05
83	(E)-1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-propenona	< 1,00E-06
84	1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-isopropil-fenil)-propan-1-ona	< 1,00E-06
85	Éster 3,4-dicloro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06
86	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06
87	Éster 4-isopropil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06
88	1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-metanosulfonil-fenil)-propan-1-ona	89%
89	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-{4-[(S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-carboxílico	< 3,00E-05
90	(E)-1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(3,5-dicloro-fenil)-propenona	< 1,00E-06
91	(1H-benzotriazol-5-il)-(4-[1-(3,5-dicloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il)-metanona	66%
92	Éster 3-cloro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06
93	Éster 3,5-dicloro-4-fluoro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06
94	4-(3-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-oxo-propil)-benzonitrilo	77%
95	Éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
96	Éster 3-cloro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
97	Éster 3,5-dicloro-4-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
98	Éster 3,5-dibromo-4-metil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
99	Éster 5-cloro-2-fluoro-3-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
100	Éster 4-fluoro-3-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06

ES 2 422 718 T3

101	Éster 3-cloro-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
102	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etanona	24%
103	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etanona	< 3,00E-05
104	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-propan-1-ona	< 1,00E-05
105	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona	< 1,00E-06
106	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(4-fluoro-3,5-dimetil-fenil)-propan-1-ona	< 1,00E-05
112	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(3-amino-1H-indazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-05
113	Éster 2,3-difluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
114	Éster 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
115	Éster 3-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
116	Éster 3-cloro-4,5-difluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
117	Éster 4-cloro-3-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
118	Éster 3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
119	Éster 4-metil-3-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
120	Éster 4-metoxi-3,5-dimetil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
121	Éster 3,4,5-trimetoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 3,00E-05
122	4-trifluorometilsulfanil-bencilamida del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
123	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(4-cloro-fenil)-propan-1,2-diona	< 1,00E-05
124	(1H-benzotriazol-5-il)-{4-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-metanona	< 1,00E-05
125	(1H-benzotriazol-5-il)-{4-[4-(3'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-metanona	< 1,00E-05

ES 2 422 718 T3

126	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
127	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
128	Éster 3-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
129	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-propan-1-ona	< 1,00E-05
130	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3,5-dibromo-4-metil-fenil)-propan-1-ona	< 1,00E-05
131	Éster 1-(4-cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 3,00E-05
132	Éster 1-(4-trifluorometil-fenil)-etilico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
133	1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-propan-1-ona	< 1,00E-05
134	Éster 2-metil-2H-indazol-3-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 3,00E-05
135	Éster [3,3']bitiofenil-5-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
136	Éster benzo[1,3]dioxol-5-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
137	Éster 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
138	2-(1H-benzotriazol-5-il)-1-(4-{4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-etanona	< 1,00E-05
139	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-1H-benzotriazol-5-il-acetil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
140	(3,5-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-[1-(2-1H-benzotriazol-5-il-acetil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
141	2-(1H-benzotriazol-5-il)-1-(4-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-etanona	< 1,00E-05
142	6-(4-{4-[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-carbonil)-3H-benzooxazol-2-ona	< 1,00E-05
143	Éster 3-cloro-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06
144	Éster 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06
145	Éster 4-cloro-3-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05

ES 2 422 718 T3

146	Éster 3-bromo-5-cloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
147	Éster 3,5-dimetil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
148	Éster 3,5-dibromo-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
149	Éster 4-metilsulfanil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
150	Éster 3,5-dimetoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
151	Éster 4-etil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
152	Éster 3-cloro-5-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
153	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-sulfonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
154	Éster 3-bromo-5-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
155	Éster 4-bromo-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
156	Éster 4-bromo-2-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
157	Éster 4-bromo-2,6-difluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
158	Éster 3-fluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
159	(1H-benzotriazol-5-il)-{4-[4-(5-bromo-benzofuran-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-metanona	< 1,00E-05
160	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-etanona	< 1,00E-05
161	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
162	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico	< 1,00E-06
163	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
164	1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1,3-diona	< 1,00E-05
165	Éster 3,4-difluoro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06

ES 2 422 718 T3

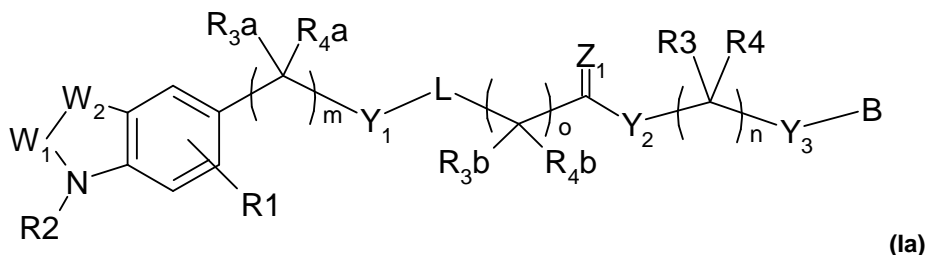
166	Éster 3-bromo-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
167	Éster 4-difluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
168	Éster 4-difluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
169	Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
170	Éster 2,2,2-trifluoro-1-p-tolil-1-trifluorometil-etílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
171	Éster (S)-1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
172	Éster 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
173	Éster 2-metil-5-fenil-furan-3-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
174	Éster 2-(4-cloro-fenil)-4-metil-tiazol-5-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
175	Éster 3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
176	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3,4-dimetil-fenil)-butan-1-ona	< 3,00E-05
177	1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-butan-1-ona	< 1,00E-05
178	Éster 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-ciclopropílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
179	(1H-benzotriazol-5-il)-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-ciclopropano-carbonil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-metanona	< 1,00E-05
180	2-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-N-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acetamida	< 1,00E-05
181	2-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetamida	< 1,00E-05
183	Éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-sulfonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-05
184	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-3-oxo-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
185	Éster bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico	< 3,00E-05
186	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06

ES 2 422 718 T3

187	Éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
188	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06
189	Éster 3-fluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico	< 1,00E-06

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula (Ia)



donde:

W_1, W_2 juntos forman independientemente «-N=N-, -C(O)-O-, -C(O)-S-, -C(S)-N(R5a)- y -N=C[N(R8)(R9)]-»;

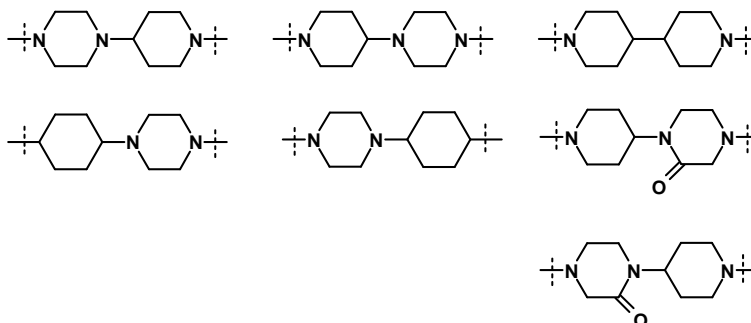
Y_1 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(O)-, -S(O)₂-, -N(R10)-C(O)- y -C(O)-N(R11)-»;

Y_2 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(R12)(R13)-, -O-, -N(R14)-, -C(O)-, -C(O)-NH- y enlace sencillo»;

Y_3 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-O-, -C(O)- y enlace sencillo»;

Z_1 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «O»;

L se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:



B se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «heterociclilo, arilo y heteroarilo», en donde «heterociclilo, arilo y heteroarilo» pueden estar sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por: (i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -SF₃, -N₃, -NH₂, -NHX1, -NX2X3, -NO₂, -OH, =O, -OCF₃, -SCF₃, -OCHF₂, -SCHF₂, -SH, -O-SO₃H, -OP(O)(OH)₂, -CHO, -COOH, -C(O)NH₂, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -C(O)-X4, -C(O)O-X5, -C(O)NH-X6, -C(O)NX7X8, -O-X9, -O-(X10-O)_a-H (a = 1, 2, 3, 4, 5), -O-(X11-O)_b-X12 (b = 1, 2, 3, 4, 5), -OC(O)-X13, -OC(O)-O-X14, -OC(O)-NHX15, -O-C(O)-NX16X17, -OP(O)(OX18)(OX19), -OSi(X20)(X21)(X22), -OS(O₂)-X23, -NHC(O)-NH₂, -NHC(O)-X24, -NX25C(O)-X26, -NH-C(O)-O-X27, -NH-C(O)-NH-X28, -NH-C(O)-NX29X30, -NX31-C(O)-O-X32, -NX33-C(O)-NH-X34, -NX35-C(O)-NX36X37, -NHS(O₂)-X38, -NX39S(O₂)-X40, -S-X41, -S(O)-X42, -S(O₂)-X43, -S(O₂)NH-X44, -S(O₂)NX45X46, -S(O₂)O-X47, -P(O)(OX48)(OX49), -Si(X50)(X51)(X52), -C(NH)-NH₂, -C(NX53)-NH₂, -C(NH)-NHX54, -C(NH)-NX55X56, -C(NX57)-NHX58, -C(NX59)-NX60X61, -NH-C(O)-NH-O-X62, -NH-C(O)-NX63-O-X64, -NX65-C(O)-NX66-O-X67, -N-(C(O)-NH-O-X68)₂, -N-(C(O)-NX69-O-X70)₂, -N-(C(O)-NH-O-X71)-(C(O)-NX72-O-X73), -C(S)-X74, -C(S)-O-X75, -C(S)-NH-X76, -C(S)-NX77X78, -C(O)-NH-O-X79, -C(O)-NX80-O-X81, -C(S)-NH-O-X82, -C(S)-NX83-O-X84, -C(O)-NH-NH-X85, -C(O)-NH-NX86X87, -C(O)-NX88-NX89X90, -C(S)-NH-NH-X91, -C(S)-NH-NX92X93, -C(S)-NX94-NX95X96, -C(O)-C(O)-O-X97, -C(O)-C(O)-NH₂, -C(O)-C(O)-NHX98, -C(O)-C(O)-NX99X100, -C(S)-C(O)-O-

ES 2 422 718 T3

X101, -C(O)-C(S)-O-X102, -C(S)-C(S)-O-X103, -C(S)-C(O)-NH₂, -C(S)-C(O)-NHX104, -C(S)-C(O)-NX105X106, -C(S)-C(S)-NH₂, -C(S)-C(S)-NHX107, -C(S)-C(S)-NX108X109, -C(O)-C(S)-NH₂, -C(O)-C(S)-NHX110 y -C(O)-C(S)-NX111X112»;

5 donde X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X8, X9, X10, X11, X12, X13, X14, X15, X16, X17, X18, X19, X20, X21, X22, X23, X24, X25, X26, X27, X28, X29, X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39, X40, X41, X42, X43, X44, X45, X46, X47, X48, X49, X50, X51, X52, X53, X54, X55, X56, X57, X58, X59, X60, X61, X62, X63, X64, X65, X66, X67, X68, X69, X70, X71, X72, X73, X74, X75, X76, X77, X78, X79, X80, X81, X82, X83, X84, X85, X86, X87, X88, X89, X90, X91, X92, X93, X94, X95, X96, X97, X98, X99, X100, X101, X102, X103, X104, X105, X106, X107, X108, X109, X110, X111 y X112 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por:

10 «alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo» y donde alternativamente X7, X8 y/o X16, X17 y/o X29, X30 y/o X36, X37 y/o X45, X46 y/o X55, X56 y/o X60, X61 y/o X77, X78 y/o X86, X87 y/o X89, X90 y/o X92, X93 y/o X95, X96 y/o X99, X100 y/o X105, X106 y/o X108, X109 y/o X111 y X112, respectivamente, juntos también pueden formar un «heterociclilo»;

15 donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente entre sí con uno o más sustituyentes V idénticos o diferentes;

20

R1, R2, R3, R3a, R3b, R4, R4a, R4b, R5, R5a, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14 y R15 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «V»;

25 alternativamente, R3a y R4a, R3b y R4b, así como R3 y R4 juntos pueden formar «cicloalquilo» o «heterociclilo»;

V se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por: (i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -SF₃, -N₃, -NH₂, -NHA1, -NA2A3, -NO₂, -OH, =O, -OCF₃, -SCF₃, -OCHF₂, -SCHF₂, -SH, -OSO₃H, -OP(O)(OH)₂, -CHO, -COOH, -C(O)NH₂, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -C(O)-A4, -C(O)O-A5, -C(O)NH-A6, -C(O)NA7A8, -O-A9, -O(-A10-O)_a-H (a = 1, 2, 3, 4, 5), -O(-A11-O)_b-A12 (b = 1, 2, 3, 4, 5), -OC(O)-A13, -OC(O)-O-A14, -OC(O)-NHA15, -O-C(O)-NA16A17, -OP(O)(OA18)(OA19), -OSi(A20)(A21)(A22), -OS(O₂)-A23, -NHC(O)-NH₂, -NHC(O)-A24, -NA25C(O)-A26, -NH-C(O)-O-A27, -NH-C(O)-NH-A28, -NH-C(O)-NA29A30, -NA31-C(O)-O-A32, -NA33-C(O)-NH-A34, -NA35-C(O)-NA36A37, -NHS(O₂)-A38, -NA39S(O₂)-A40, -S-A41, -S(O)-A42, -S(O₂)-A43, -S(O₂)NH-A44, -S(O₂)NA45A46, -S(O₂)O-A47, -P(O)(OA48)(OA49), -Si(A50)(A51)(A52), -C(NH)-NH₂, -C(NA53)-NH₂, -C(NH)-NHA54, -C(NH)-NA55A56, -C(NA57)-NHA58, -C(NA59)-NA60A61, -NH-C(O)-NH-O-A62, -NH-C(O)-NA63-O-A64, -NA65-C(O)-NA66-O-A67, -N(-C(O)-NH-O-A68)₂, -N(-C(O)-NA69-O-A70)₂, -N(-C(O)-NH-O-A71)(-C(O)-NA72-O-A73), -C(S)-A74, -C(S)-O-A75, -C(S)-NH-A76, -C(S)-NA77A78, -C(O)-NH-O-A79, -C(O)-NA80-O-A81, -C(S)-NH-O-A82, -C(S)-NA83-O-A84, -C(O)-NH-NH-A85, -C(O)-NH-NA86A87, -C(O)-NA88-NA89A90, -C(S)-NH-NH-A91, -C(S)-NH-NA92A93, -C(S)-NA94-NA95A96, -C(O)-C(O)-O-A97, -C(O)-C(O)-NH₂, -C(O)-C(O)-NHA98, -C(O)-C(O)-NA99A100, -C(S)-C(O)-O-A101, -C(O)-C(S)-O-A102, -C(S)-C(S)-O-A103, -C(S)-C(O)-NH₂, -C(S)-C(O)-NHA104, -C(S)-C(O)-NA105A106, -C(S)-C(S)-NH₂, -C(S)-C(S)-NHA107, -C(S)-C(S)-NA108A109, -C(O)-C(S)-NH₂, -C(O)-C(S)-NHA110 y -C(O)-C(S)-NA111A112»;

30 en donde A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A56, A57, A58, A59, A60, A61, A62, A63, A64, A65, A66, A67, A68, A69, A70, A71, A72, A73, A74, A75, A76, A77, A78, A79, A80, A81, A82, A83, A84, A85, A86, A87, A88, A89, A90, A91, A92, A93, A94, A95, A96, A97, A98, A99, A100, A101, A102, A103, A104, A105, A106, A107, A108, A109, A110, A111 y A112 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por:

35 «alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo» y donde alternativamente A7, A8 y/o A16, A17 y/o A29, A30 y/o A36, A37 y/o A45, A46 y/o A55, A56 y/o A60, A61 y/o A77, A78 y/o A86, A87 y/o A89, A90 y/o A92, A93 y/o A95, A96 y/o A99, A100 y/o A105, A106 y/o A108, A109 y/o A111, y A112, respectivamente, juntos también pueden formar un «heterociclilo»;

40 donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente entre sí con uno o más sustituyentes V idénticos o diferentes;

45

50

55

60

65

m es independientemente 0 o 1;

n es independientemente 0, 1 o 2;

o es independientemente 0 o 1;

5 en donde los siguientes terminos tienen los siguientes significados:

los términos «alquilo» o «A», así como otros grupos que tienen el prefijo «alc» o «alq» se refieren a radicales hidrocarburo saturados o insaturados acíclicos que pueden ser cadenas ramificadas o lineales y tienen de 1 a 8 átomos de carbono;

10

el término «cicloalquilo» se refiere a grupos/radicales hidrocarburo cíclicos no aromáticos saturados o parcialmente insaturados, que tienen de 1 a 3 anillos que contienen de 3 a 20 átomos de carbono,

15

el término «heterociclilo» se refiere a un sistema mono o policíclico de 3 a 20 átomos de anillo que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre que son idénticos o diferentes, en donde el sistema cíclico puede estar saturado, mono o poliinsaturado, aunque no pueden ser aromático,

20

el término «arilo» se refiere a un sistema de hidrocarburo aromático mono o policíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono,

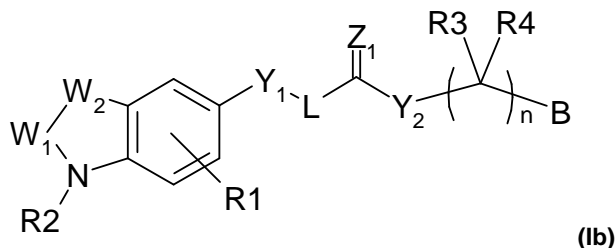
el término «heteroarilo» se refiere a un radical hidrocarburo aromático mono o policíclico de 3 a 15 átomos que comprende al menos 1, donde también es apropiado 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes.

25

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

30

2. Compuesto según la fórmula (Ib)



35 donde:

W_1, W_2 juntos forman independientemente «-N=N-, -C(O)-O-, -C(O)-S- y -N=C[N(R8)(R9)]-»;

40

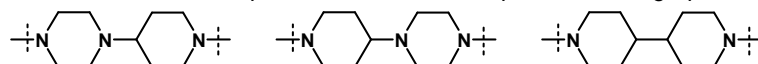
Y_1 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(O)-, -N(R10)-C(O)- y -C(O)-N(R11)-»;

Y_2 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(R12)(R13)-, -O-, -N(R14)-, -C(O)-NH- y enlace sencillo»;

45

Z_1 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «O»;

L se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:



50

B se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «heterociclilo, arilo y heteroarilo», en donde «heterociclilo, arilo y heteroarilo» pueden estar sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por: (i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -N₃, -NH₂, -NHX₁, -NX₂X₃, -NO₂, -OH, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -O-SO₃H, -OP(O)(OH)₂, -CHO, -COOH, -C(O)NH₂, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -C(O)-X₄, -C(O)O-X₅, -C(O)NH-X₆, -C(O)NX₇X₈, -O-X₉, -O(-X₁₀-O)_a-H (a = 1, 2, 3, 4, 5), -O(-X₁₁-O)_b-X₁₂ (b = 1, 2, 3, 4, 5), -OC(O)-X₁₃, -OC(O)-O-X₁₄, -

55

5 OC(O)-NHX15, -O-C(O)-NX16X17, -OP(O)(OX18)(OX19), -OSi(X20)(X21)(X22), -OS(O₂)-X23, -NHC(O)-NH₂, -NHC(O)-X24, -NX25C(O)-X26, -NH-C(O)-O-X27, -NH-C(O)-NH-X28, -NH-C(O)-NX29X30, -NX31-C(O)-O-X32, -NX33-C(O)-NH-X34, -NX35-C(O)-NX36X37, -NHS(O₂)-X38, -NX39S(O₂)-X40, -S-X41, -S(O)-X42, -S(O₂)-X43, -S(O₂)NH-X44, -S(O₂)NX45X46, -S(O₂)O-X47, -P(O)(OX48)(OX49), -Si(X50)(X51)(X52), -C(NH)-NH₂, -C(NX53)-NH₂, -C(NH)-NHX54, -C(NH)-NX55X56, -C(NX57)-NHX58, -C(NX59)-NX60X61, -NH-C(O)-NH-O-X62, -NH-C(O)-NX63-O-X64, -NX65-C(O)-NX66-O-X67, -N(-C(O)-NH-O-X68)₂, -N(-C(O)-NX69-O-X70)₂, -N(-C(O)-NH-O-X71)(-C(O)-NX72-O-X73), -C(S)-X74, -C(S)-O-X75, -C(S)-NH-X76, -C(S)-NX77X78, -C(O)-NH-O-X79, -C(O)-NX80-O-X81, -C(S)-NH-O-X82, -C(S)-NX83-O-X84, -C(O)-NH-NH-X85, -C(O)-NH-NX86X87, -C(O)-NX88-NX89X90, -C(S)-NH-NH-X91, -C(S)-NH-NX92X93, -C(S)-NX94-NX95X96, -C(O)-C(O)-O-X97, -C(O)-C(O)-NH₂, -C(O)-C(O)-NHX98, -C(O)-C(O)-NX99X100, -C(S)-C(O)-O-X101, -C(O)-C(S)-O-X102, -C(S)-C(S)-O-X103, -C(S)-C(O)-NH₂, -C(S)-C(O)-NHX104, -C(S)-C(O)-NX105X106, -C(S)-C(S)-NH₂, -C(S)-C(S)-NHX107, -C(S)-C(S)-NX108X109, -C(O)-C(S)-NH₂, -C(O)-C(S)-NHX110 y -C(O)-C(S)-NX111X112»;

10 donde X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X8, X9, X10, X11, X12, X13, X14, X15, X16, X17, X18, X19, X20, X21, X22, X23, X24, X25, X26, X27, X28, X29, X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39, X40, X41, X42, X43, X44, X45, X46, X47, X48, X49, X50, X51, X52, X53, X54, X55, X56, X57, X58, X59, X60, X61, X62, X63, X64, X65, X66, X67, X68, X69, X70, X71, X72, X73, X74, X75, X76, X77, X78, X79, X80, X81, X82, X83, X84, X85, X86, X87, X88, X89, X90, X91, X92, X93, X94, X95, X96, X97, X98, X99, X100, X101, X102, X103, X104, X105, X106, X107, X108, X109, X110, X111 y X112 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por:

15 «alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo» y donde alternativamente X7, X8 y/o X16, X17 y/o X29, X30 y/o X36, X37 y/o X45, X46 y/o X55, X56 y/o X60, X61 y/o X77, X78 y/o X86, X87 y/o X89, X90 y/o X92, X93 y/o X95, X96 y/o X99, X100 y/o X105, X106 y/o X108, X109 y/o X111 y X112, respectivamente, juntos también pueden formar un «heterociclilo»;

30 donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente entre sí con uno o más sustituyentes V idénticos o diferentes;

35 R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, y R15 se seleccionan independientemente entre sí a partir de grupo compuesto por: «V»;

V se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por: (i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -N₃, -NH₂, -NHA1, -NA2A3, -NO₂, -OH, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -O-SO₃H, -OP(O)(OH)₂, -CHO, -COOH, -C(O)NH₂, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -C(O)-A4, -C(O)-O-A5, -C(O)NH-A6, -C(O)NA7A8, -O-A9, -O(-A10-O)_a-H (a = 1, 2, 3, 4, 5), -O(-A11-O)_b-A12 (b = 1, 2, 3, 4, 5), -OC(O)-A13, -OC(O)-O-A14, -OC(O)-NHA15, -O-C(O)-NA16A17, -OP(O)(OA18)(OA19), -OSi(A20)(A21)(A22), -OS(O₂)-A23, -NHC(O)-NH₂, -NHC(O)-A24, -NA25C(O)-A26, -NH-C(O)-O-A27, -NH-C(O)-NH-A28, -NH-C(O)-NA29A30, -NA31-C(O)-O-A32, -NA33-C(O)-NH-A34, -NA35-C(O)-NA36A37, -NHS(O₂)-A38, -NA39S(O₂)-A40, -S-A41, -S(O)-A42, -S(O₂)-A43, -S(O₂)NH-A44, -S(O₂)NA45A46, -S(O₂)O-A47, -P(O)(OA48)(OA49), -Si(A50)(A51)(A52), -C(NH)-NH₂, -C(NA53)-NH₂, -C(NH)-NHA54, -C(NH)-NA55A56, -C(NA57)-NHA58, -C(NA59)-NA60A61, -NH-C(O)-NH-O-A62, -NH-C(O)-NA63-O-A64, -NA65-C(O)-NA66-O-A67, -N(-C(O)-NH-O-A68)₂, -N(-C(O)-NA69-O-A70)₂, -N(-C(O)-NH-O-A71)(-C(O)-NA72-O-A73), -C(S)-A74, -C(S)-O-A75, -C(S)-NH-A76, -C(S)-NA77A78, -C(O)-NH-O-A79, -C(O)-NA80-O-A81, -C(S)-NH-O-A82, -C(S)-NA83-O-A84, -C(O)-NH-NH-A85, -C(O)-NH-NA86A87, -C(O)-NA88-NA89A90, -C(S)-NH-NH-A91, -C(S)-NH-NA92A93, -C(S)-NA94-NA95A96, -C(O)-C(O)-O-A97, -C(O)-C(O)-NH₂, -C(O)-C(O)-NHA98, -C(O)-C(O)-NA99A100, -C(S)-C(O)-O-A101, -C(O)-C(S)-O-A102, -C(S)-C(S)-O-A103, -C(S)-C(O)-NH₂, -C(S)-C(O)-NHA104, -C(S)-C(O)-NA105A106, -C(S)-C(S)-NH₂, -C(S)-C(S)-NHA107, -C(S)-C(S)-NA108A109, -C(O)-C(S)-NH₂, -C(O)-C(S)-NHA110 y -C(O)-C(S)-NA111A112»;

60 en donde A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A56, A57, A58, A59, A60, A61, A62, A63, A64, A65, A66, A67, A68, A69, A70, A71, A72, A73, A74, A75, A76, A77, A78, A79, A80, A81, A82, A83, A84, A85, A86, A87, A88, A89, A90, A91, A92, A93, A94, A95, A96, A97, A98, A99, A100, A101, A102, A103, A104, A105, A106, A107, A108, A109, A110, A111 y A112 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclalquilo,

arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo» y donde alternativamente A7, A8 y/o A16, A17 y/o A29, A30 y/o A36, A37 y/o A45, A46 y/o A55, A56 y/o A60, A61 y/o A77, A78 y/o A86, A87 y/o A89, A90 y/o A92, A93 y/o A95, A96 y/o A99, A100 y/o A105, A106 y/o A108, A109 y/o A111, y A112, respectivamente, juntos también pueden formar un «heterociclilo»;

donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente entre sí con uno o más sustituyentes V idénticos o diferentes;

n es independientemente 0, 1 o 2;

en donde los siguientes terminos tienen los siguientes significados:

los términos «alquilo» o «A», así como otros grupos que tienen el prefijo «alc» o «alq» hacen referencia a radicales de hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que pueden ser cadenas ramificadas o lineales y, preferiblemente, tienen de 1 a 8 átomos de carbono, es decir, alcanilos C₁-C₈, alquencilos C₂-C₈ y alquinilos C₂-C₈;

el término «cicloalquilo» se refiere a grupos/radicales de hidrocarburos cíclicos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados, que tienen de 1 a 3 anillos que contienen de 3 a 20, preferiblemente de 3 a 12, más preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono.

el término «heterociclilo» se refiere a un sistema mono o policíclico de 3 a 20, preferiblemente 5 o 6 a 14 átomos de anillo que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, en particular nitrógeno, oxígeno y/o azufre que son idénticos o diferentes, en donde el sistema cíclico puede estar saturado, mono o poliinsaturado, aunque no puede ser aromático,

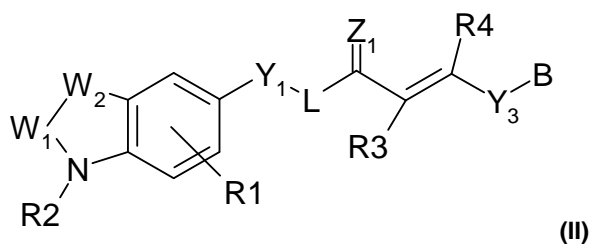
el término «arilo» se refiere a un sistema de hidrocarburos aromáticos mono o policíclicos que tiene de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono,

el término «heteroarilo» se refiere a un radical de hidrocarburo aromático mono o policíclico de 3 a 15, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 5, 6 o 7 átomos que comprende al menos 1, donde también es apropiado 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes.

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

3. Un compuesto según la fórmula (II)

40



donde según la fórmula (Ia) o (Ib) como se reivindica en la reivindicación 1 o 2:

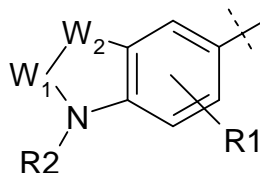
Y₂ es, independientemente, un enlace simple;

n es, independientemente, 2;

W₁, W₂, Y₁, Y₃, L, Z₁, B, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados según la fórmula (Ia) o (Ib) según se reivindica en la reivindicación 1 o 2;

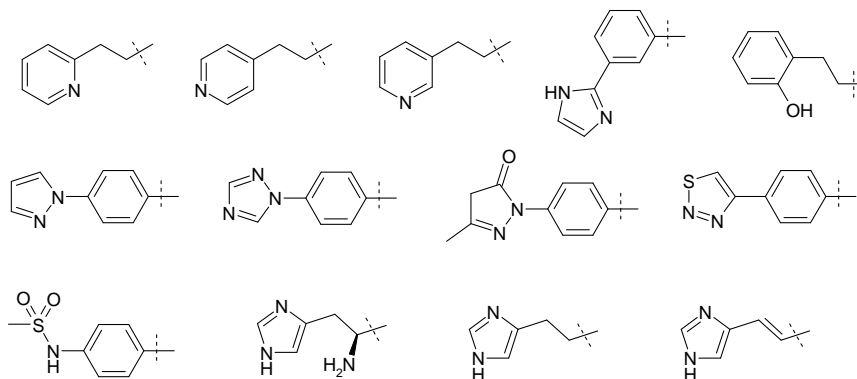
y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

4. El compuesto según las fórmulas (Ia), (Ib) y (II) según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:



está independientemente sustituido con un grupo químico seleccionado a partir del grupo compuesto por:

5



y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

10

5. El compuesto según las fórmulas (Ia), (Ib) y (II) según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

15

W_1, W_2 juntos forman independientemente «-N=N-, -C(O)-O-, -C(O)-S- o -C(S)-N(R5a)-»;

Y_1 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(O)-, -N(R10)-C(O)-, -C(O)-N(R11)- y -S(O)₂-»;

20

Z_1 es independientemente «O»;

25

B se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «(4-cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilo, [3,3']bitiofenil-5-ilo, 1H-benzotriazol-5-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, 2-(4-cloro-fenil)-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-(4-cloro-fenil)-ciclopropano-ilo, 2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilo, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2,3-difluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 2-metil-2H-indazol-3-ilo, 2-metil-5-fenil-furan-3-ilo, 2-piridin-2-ilo, 3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, 3,4,5-trimetoxi-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,4-difluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 3,5-bis-trifluorometil-fenilo, 3,5-dibromo-4-metil-fenilo, 3,5-dibromo-fenilo, 3,5-dicloro-4-fluoro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,5-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3'-trifluorometil-bifenil-2-ilo, 3-bromo-4-trifluorometoxi-fenilo, 3-bromo-5-cloro-fenilo, 3-bromo-5-fluoro-fenilo, 3-cloro-4,5-difluoro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-5-fluoro-fenilo, 3-cloro-5-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-fenilo, 4-(1,2,4-triazol-1-il)-fenilo, 4-(3-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazol-1-il)-fenilo, 4'-metil-bifenil-2-ilo, 4'-metil-bifenil-3-ilo, 4-bromo-2,6-difluoro-fenilo, 4-bromo-2-fluoro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-trifluorometoxi-fenilo, 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-ciano-fenilo, 4-difluorometoxi-fenilo, 4-difluorometilsulfanil-fenilo, 4-etil-fenilo, 4-fluoro-3,5-dimetil-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 4-isopropilfenilo, 4-metanosulfonil-fenilo, 4-metoxi-3,5-dimetil-fenilo, 4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilo, 4-metil-3-trifluorometil-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metilsulfanil-fenilo, 4-nitro-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 4'-trifluorometil-bifenil-2-ilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometilsulfanil-fenilo, 5-bromo-benzofuran-2-ilo, 5-cloro-2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 5-trifluorometil-1H-benzimidazol-2-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, fenilo y tetrahidrofuran-2-ilo»;

45

ES 2 422 718 T3

R1, R2, R3, R3a, R3b, R4, R4a, R4b, R5, R5a, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14 y R15 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «hidrógeno, alquilo, metilo, etilo, isopropilo, halógeno, -F, -Br, -Cl, -CN, -CF₃, -SF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OCHF₂, -SCHF₂, -O-alquilo, -O-metilo, -S-alquilo, -S-metilo, -NO₂ y -S(O)₂-metilo»

5

V se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «hidrógeno, alquilo, metilo, etilo, isopropilo, halógeno, -F, -Br, -Cl, -CN, -CF₃, -SF₃, -OCF₃, -SCF₃, -OCHF₂, -SCHF₂, =O, -O-alquilo, -O-metilo, -S-alquilo, -S-metilo, -NO₂ y -S(O)₂-metilo»;

10

m es independientemente 0 o 1;

n es independientemente 0, 1 o 2;

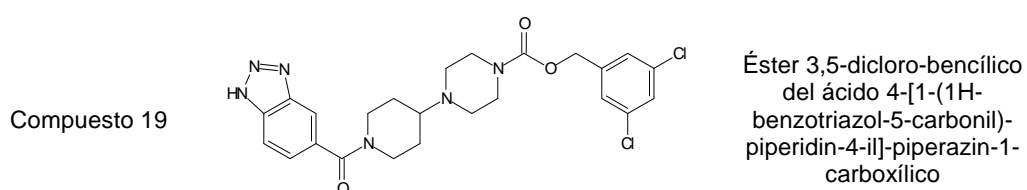
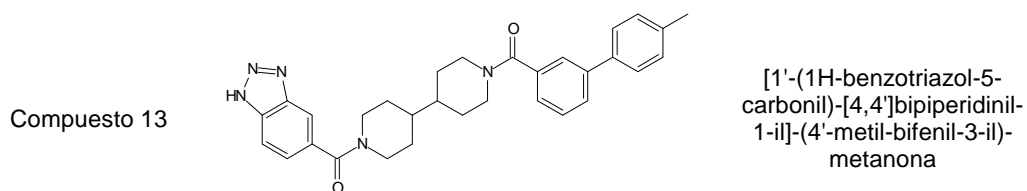
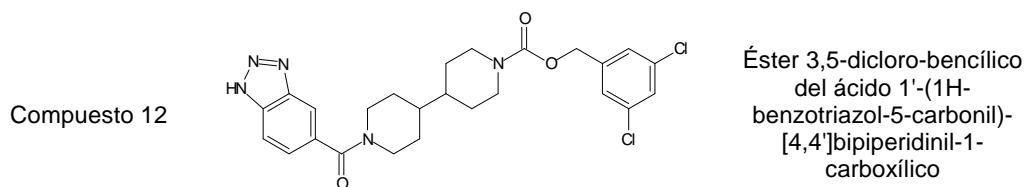
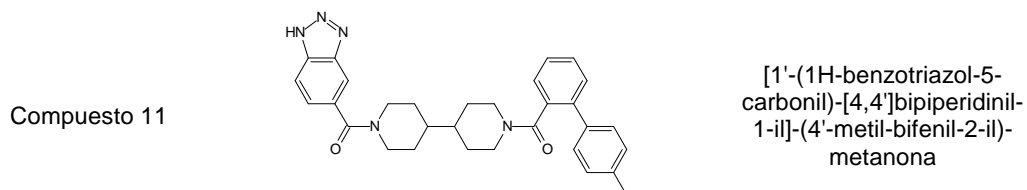
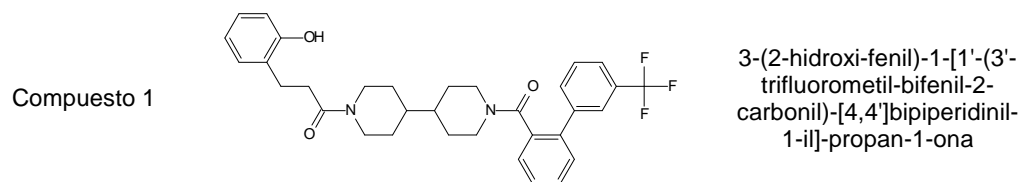
o es independientemente 0 o 1;

15

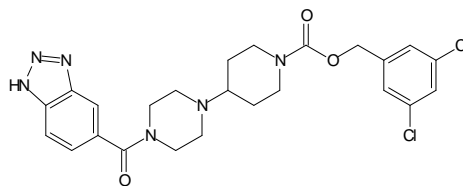
y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

6. Un compuesto seleccionado a partir del grupo compuesto por:

20

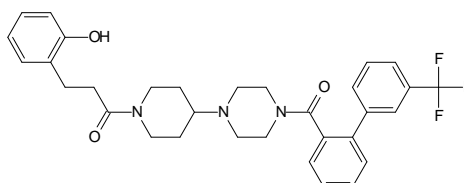


Compuesto 20



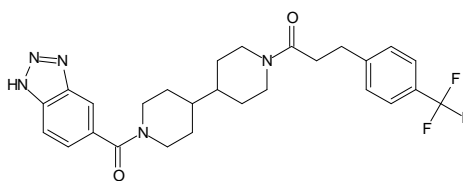
Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 21



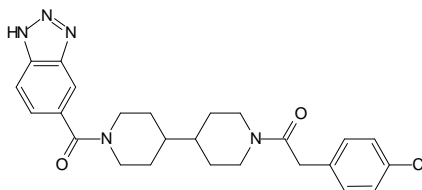
3-(2-hidroxi-fenil)-1-{4-[4-(3'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona

Compuesto 22



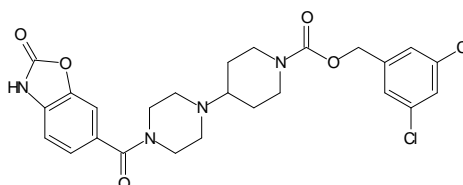
1-[1'-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona

Compuesto 23



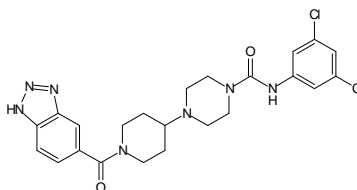
1-[1'-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-[4,4']bipiperidinil-1-il]-2-(4-cloro-fenil)-etanona

Compuesto 25



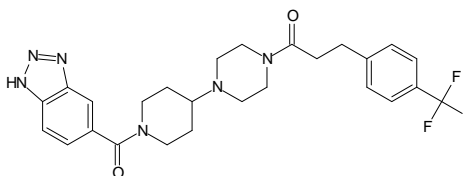
Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 31



(3,5-dicloro-fenil)-amida del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

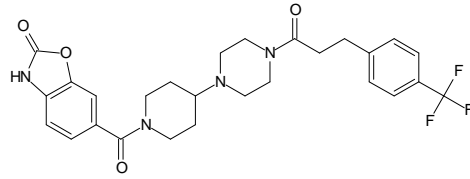
Compuesto 32



1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona

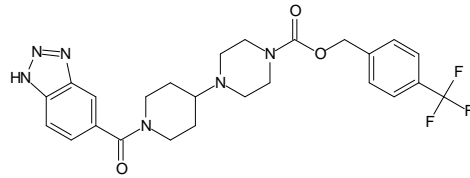
ES 2 422 718 T3

Compuesto 33



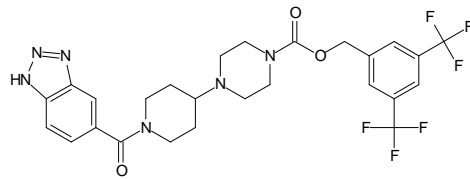
6-(4-{4-[3-(4-trifluorometilfenil)propionil]piperazin-1-il}piperidin-1-carbonil)-3H-benzooxazol-2-ona

Compuesto 34



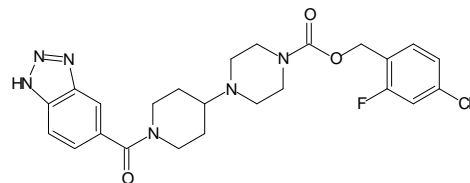
Éster 4-trifluorometilbencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil) piperidin-4-il]piperazin-1-carboxílico

Compuesto 35



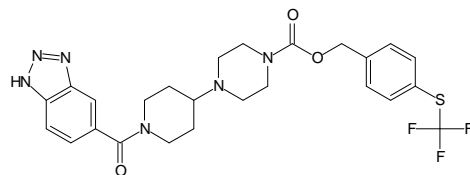
Éster 3,5-bis-trifluorometilbencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil) piperidin-4-il]piperazin-1-carboxílico

Compuesto 36



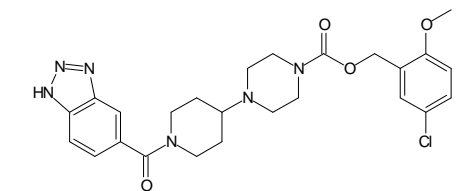
Éster 4-cloro-2-fluorobencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil) piperidin-4-il]piperazin-1-carboxílico

Compuesto 37



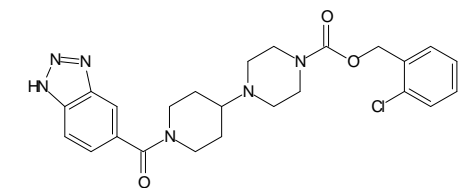
Éster 4-trifluorometilsulfanilbencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil) piperidin-4-il]piperazin-1-carboxílico

Compuesto 38



Éster 5-cloro-2-metoxibencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil) piperidin-4-il]piperazin-1-carboxílico

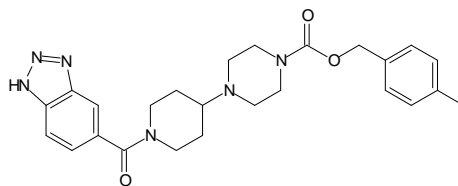
Compuesto 39



Éster 2-cloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil) piperidin-4-il]piperazin-1-carboxílico

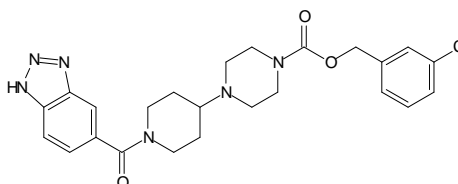
ES 2 422 718 T3

Compuesto 40



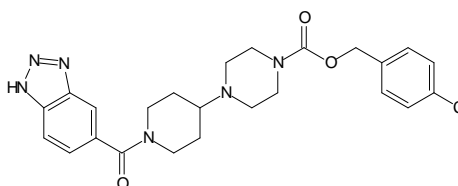
Éster 4-metil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 41



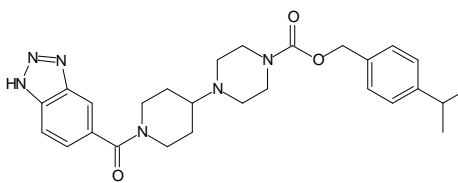
Éster 3-cloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 42



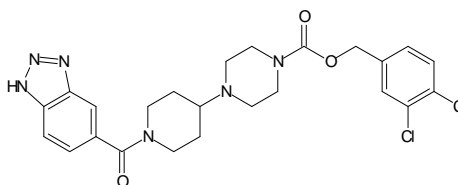
Éster 4-cloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 43



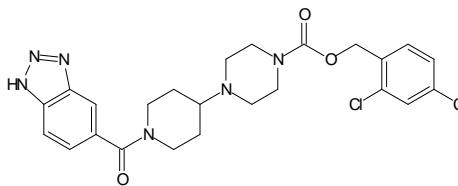
Éster 4-isopropil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 45



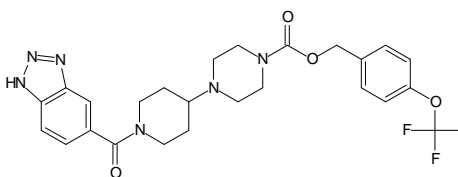
Éster 3,4-dicloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 46



Éster 2,4-dicloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

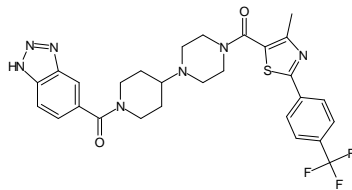
Compuesto 47



Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

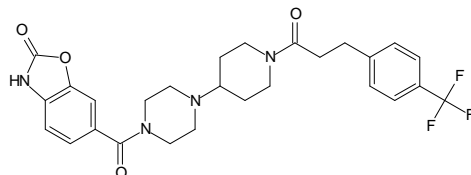
ES 2 422 718 T3

Compuesto 48



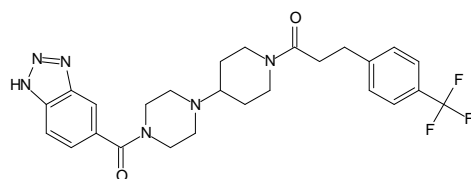
(1H-benzotriazol-5-il)-(4-{4-
[4-metil-2-(4-trifluorometil-
fenil)-tiazol-5-carbonil]-
piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-
metanona

Compuesto 49



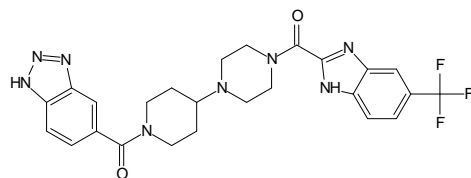
6-(4-{1-[3-(4-trifluorometil-
fenil)-propionil]-piperidin-4-
il}-piperazin-1-carbonil)-3H-
benzooxazol-2-ona

Compuesto 50



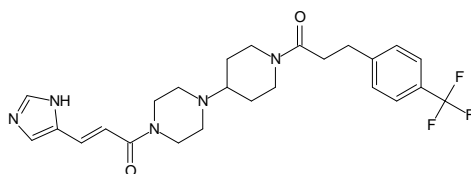
1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-
carbonil)-piperazin-1-il]-
piperidin-1-il}-3-(4-
trifluorometil-fenil)-propan-
1-ona

Compuesto 52



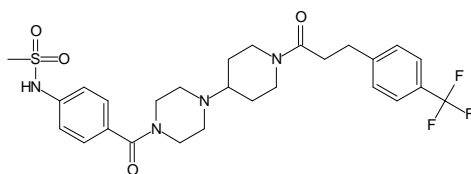
(1H-benzotriazol-5-il)-{4-[4-
(5-trifluorometil-1H-
benzimidazol-2-carbonil)-
piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-
metanona

Compuesto 58



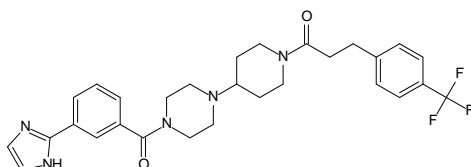
(E)-3-(3H-imidazol-4-il)-1-
(4-{1-[3-(4-trifluorometil-
fenil)-propionil]-piperidin-4-
il}-piperazin-1-il)-propenona

Compuesto 59



N-[4-(4-{1-[3-(4-
trifluorometil-fenil)-
propionil]-piperidin-4-il}-
piperazin-1-carbonil)-fenil]-
metanosulfonamida

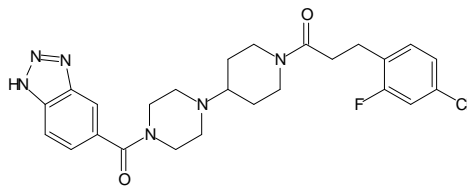
Compuesto 60



1-(4-{4-[3-(1H-imidazol-2-il)-
benzoil]-piperazin-1-il}-
piperidin-1-il)-3-(4-
trifluorometil-fenil)-propan-
1-ona

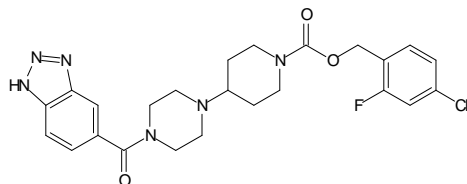
ES 2 422 718 T3

Compuesto 61



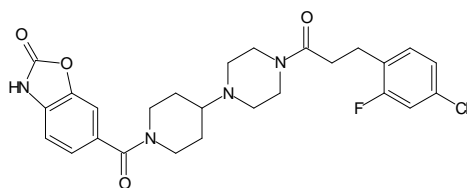
1-[4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il]-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propan-1-ona

Compuesto 62



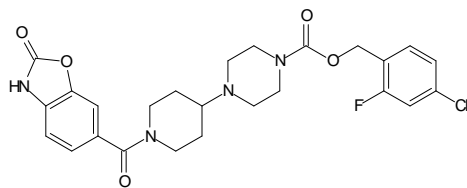
Éster 4-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 64



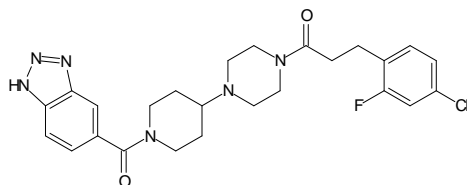
6-(4-[4-[3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propionil]-piperazin-1-il]-piperidin-1-carbonil)-3H-benzooxazol-2-ona

Compuesto 65



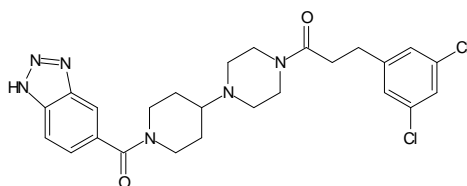
Éster 4-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 67



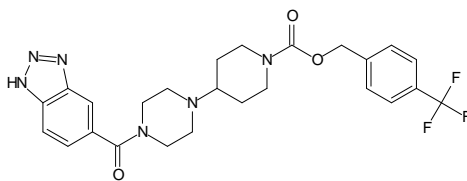
1-[4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il]-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propan-1-ona

Compuesto 69



1-[4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il]-3-(3,5-dicloro-fenil)-propan-1-ona

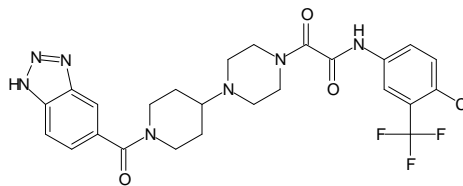
Compuesto 71



Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

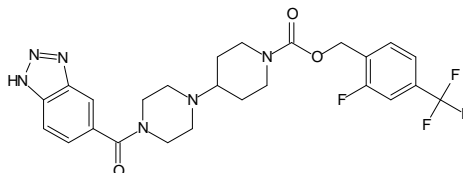
ES 2 422 718 T3

Compuesto 72



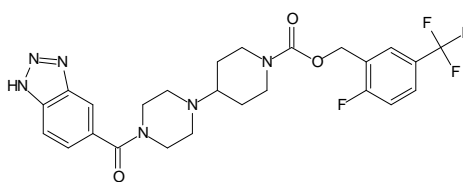
2-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-N-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-acetamida

Compuesto 73



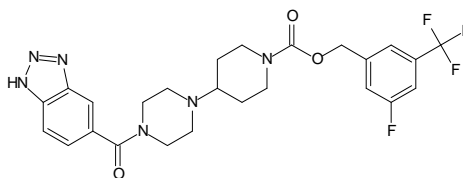
Éster 2-fluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 74



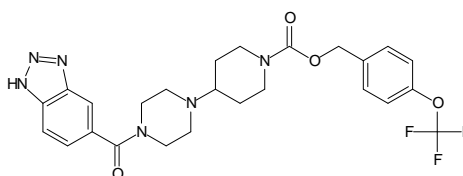
Éster 2-fluoro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 75



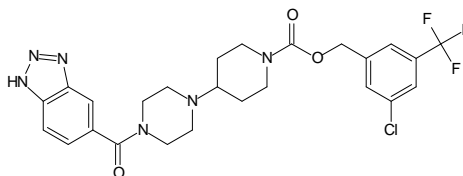
Éster 3-fluoro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 76



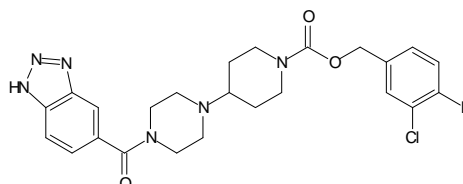
Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 77



Éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

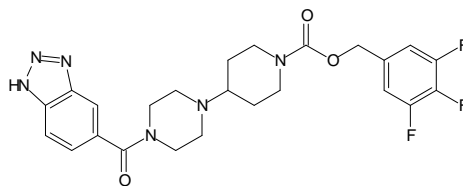
Compuesto 78



Éster 3-cloro-4-fluoro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

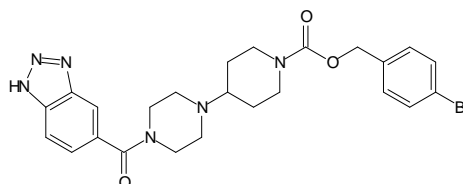
ES 2 422 718 T3

Compuesto 79



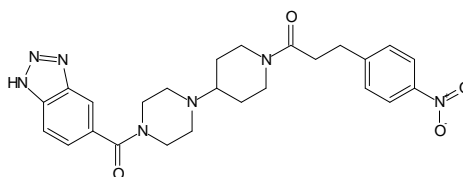
Éster 3,4,5-trifluoro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 80



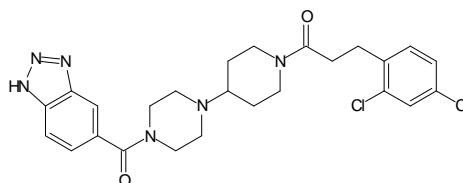
Éster 4-bromo-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 81



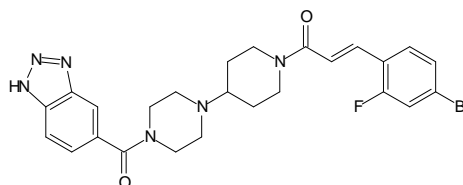
1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-nitrofenil)-propan-1-ona

Compuesto 82



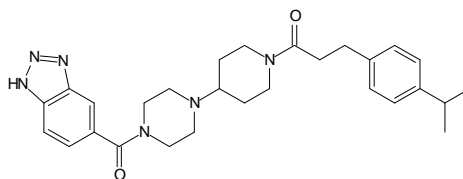
1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(2,4-diclorofenil)-propan-1-ona

Compuesto 83



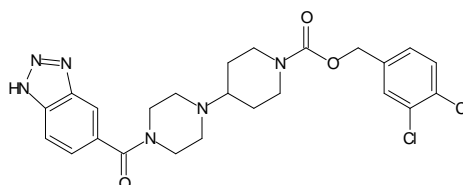
(E)-1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-bromo-2-fluorofenil)-propenona

Compuesto 84



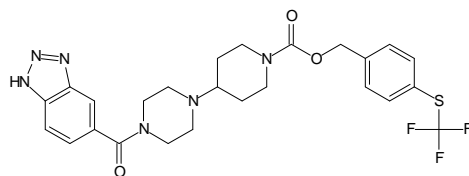
1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-isopropilfenil)-propan-1-ona

Compuesto 85



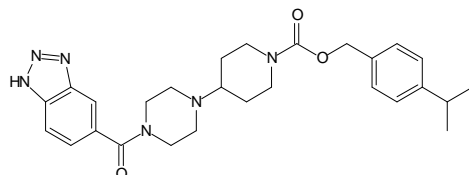
Éster 3,4-dicloro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 86



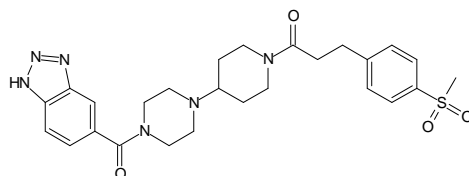
Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 87



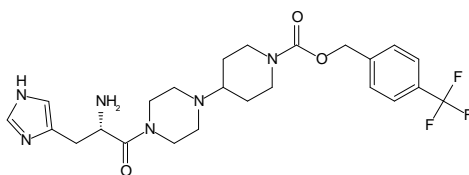
Éster 4-isopropil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 88



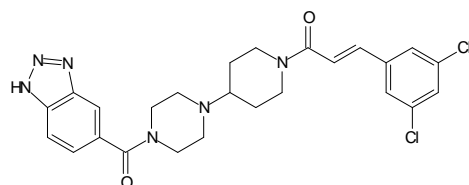
1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-metanosulfonil-fenil)-propan-1-ona

Compuesto 89



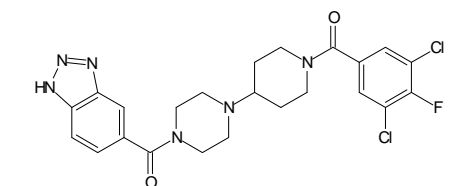
Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-{4-[(S)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)-propionil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 90



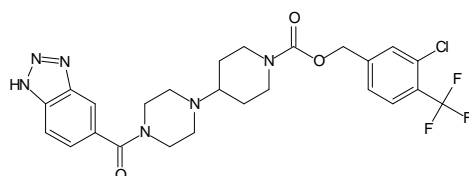
(E)-1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(3,5-dicloro-fenil)-propenona

Compuesto 91



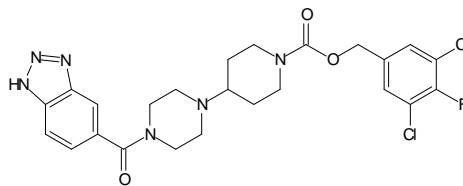
(1H-benzotriazol-5-il)-(4-[1-(3,5-dicloro-4-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il)-metanona

Compuesto 92



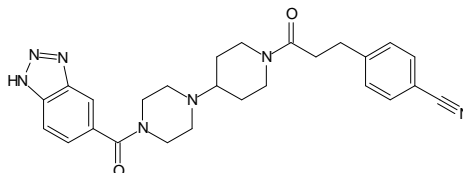
Éster 3-cloro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 93



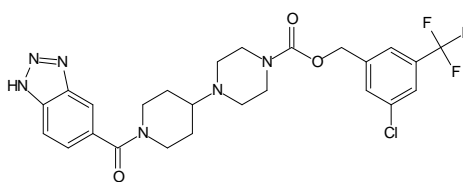
Éster 3,5-dicloro-4-fluoro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 94



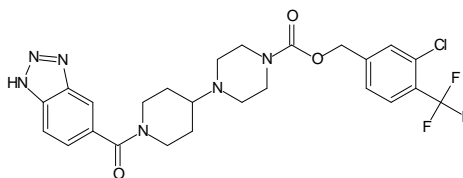
4-(3-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-oxo-propil)-benzonitrilo

Compuesto 95



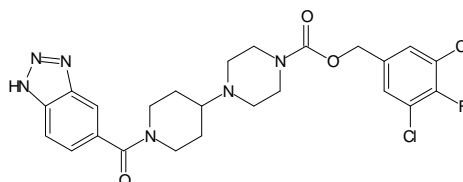
Éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 96



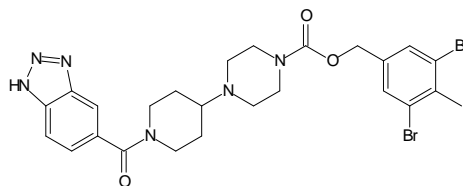
Éster 3-cloro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 97



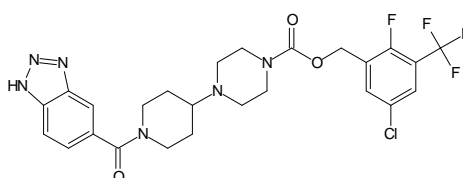
Éster 3,5-dicloro-4-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 98



Éster 3,5-dibromo-4-metil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

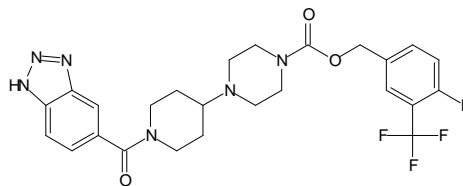
Compuesto 99



Éster 5-cloro-2-fluoro-3-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

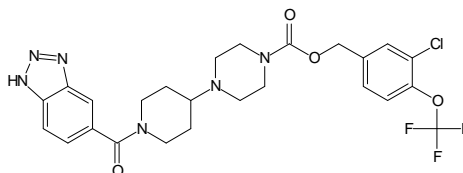
ES 2 422 718 T3

Compuesto 100



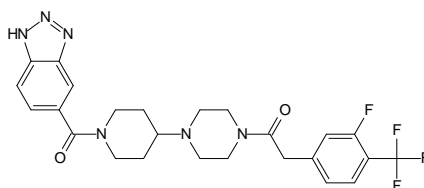
Éster 4-fluoro-3-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 101



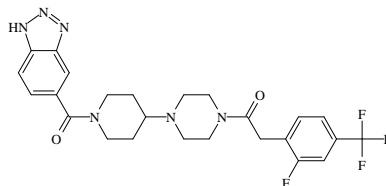
Éster 3-cloro-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 102



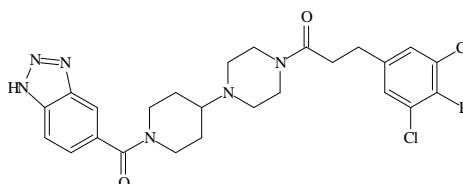
1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etanona

Compuesto 103



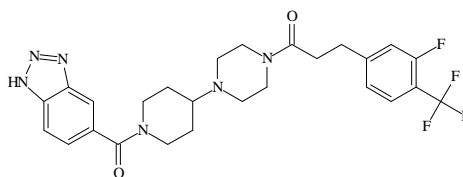
1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-2-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-etanona

Compuesto 104



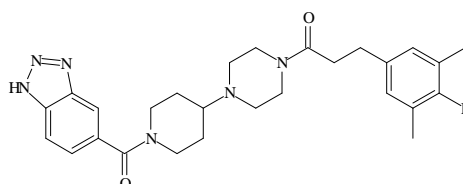
1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-propan-1-ona

Compuesto 105



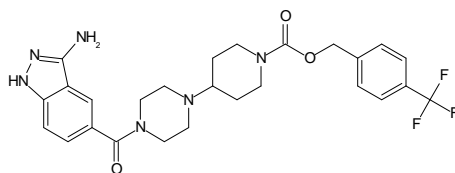
1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona

Compuesto 106



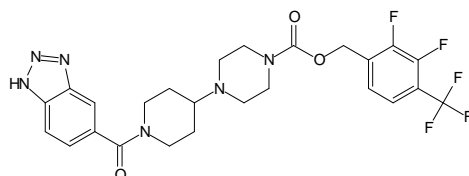
1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(4-fluoro-3,5-dimetil-fenil)-propan-1-ona

Compuesto 112



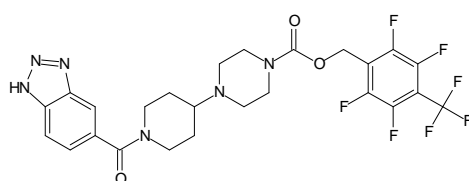
Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(3-amino-1H-indazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Compuesto 113



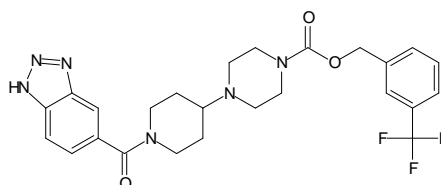
Éster 2,3-difluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 114



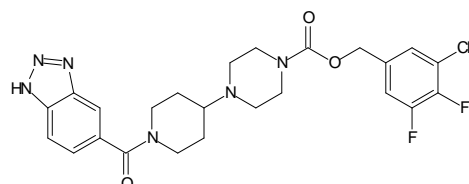
Éster 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 115



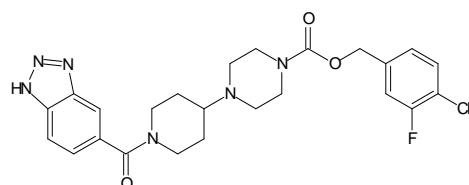
Éster 3-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 116



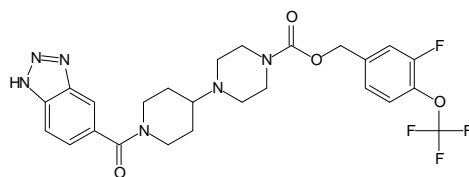
Éster 3-cloro-4,5-difluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 117



Éster 4-cloro-3-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

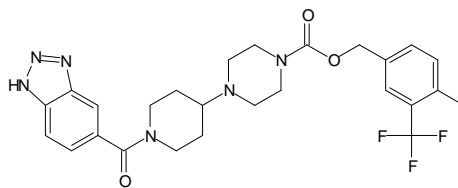
Compuesto 118



Éster 3-fluoro-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

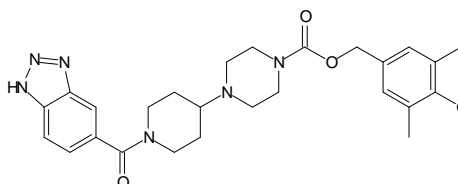
ES 2 422 718 T3

Compuesto 119



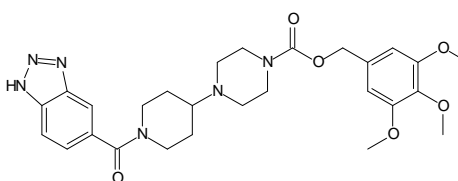
Éster 4-metil-3-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 120



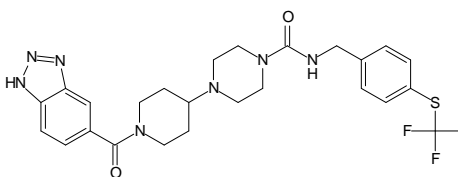
Éster 4-metoxi-3,5-dimetil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 121



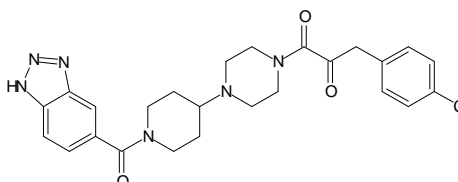
Éster 3,4,5-trimetoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 122



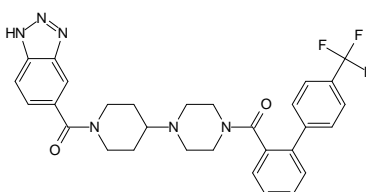
4-trifluorometilsulfanil-bencilamida del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 123



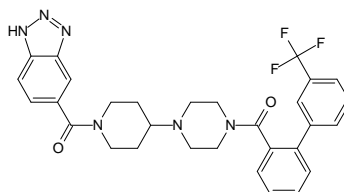
1-(4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il)-3-(4-clorofenil)-propan-1,2-diona

Compuesto 124



(1H-benzotriazol-5-il)-(4-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il)-metanona

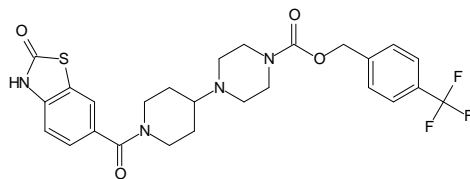
Compuesto 125



(1H-benzotriazol-5-il)-(4-[4-(3'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il)-metanona

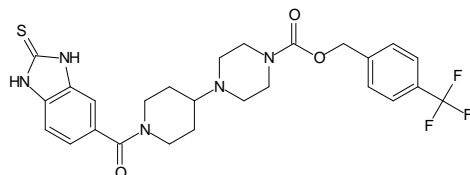
ES 2 422 718 T3

Compuesto 126



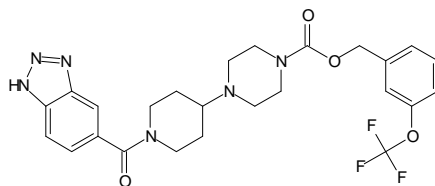
Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 127



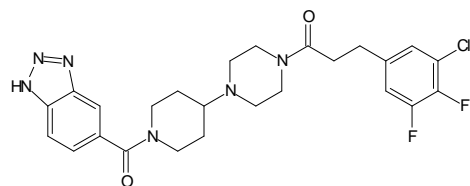
Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 128



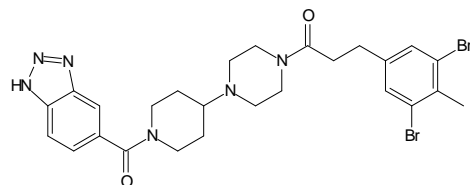
Éster 3-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 129



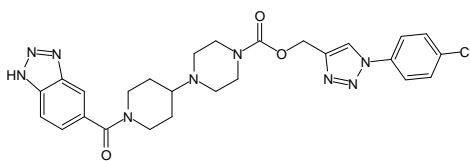
1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-propan-1-ona

Compuesto 130



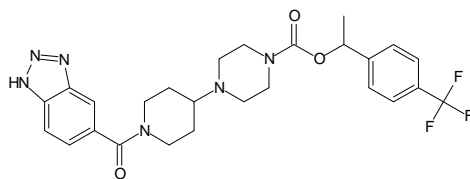
1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3,5-dibromo-4-metil-fenil)-propan-1-ona

Compuesto 131



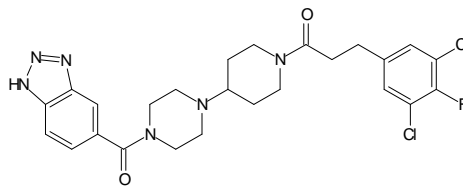
Éster 1-(4-cloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 132



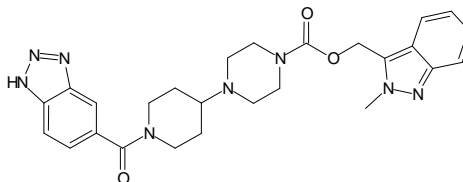
Éster 1-(4-trifluorometil-fenil)-etilico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 133



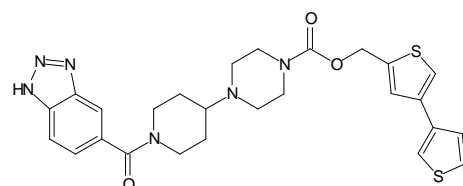
1-(4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il)-3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-propan-1-ona

Compuesto 134



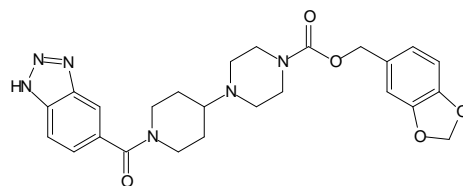
Éster 2-metil-2H-indazol-3-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 135



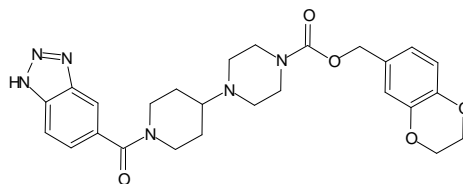
Éster [3,3']bitiofenil-5-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 136



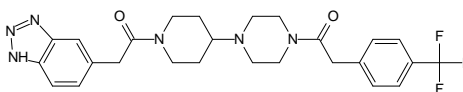
Éster benzo[1,3]dioxol-5-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 137



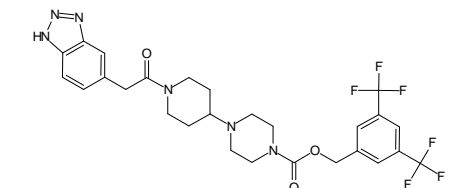
Éster 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 138

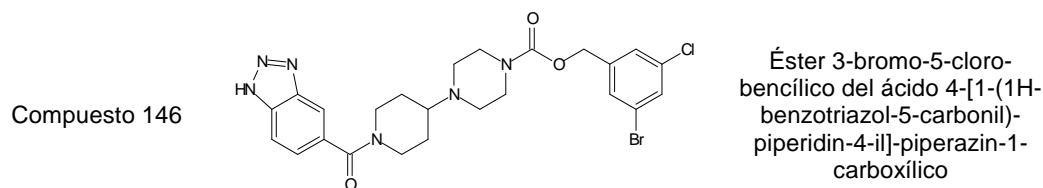
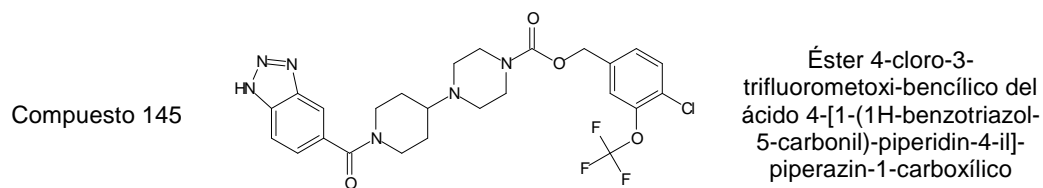
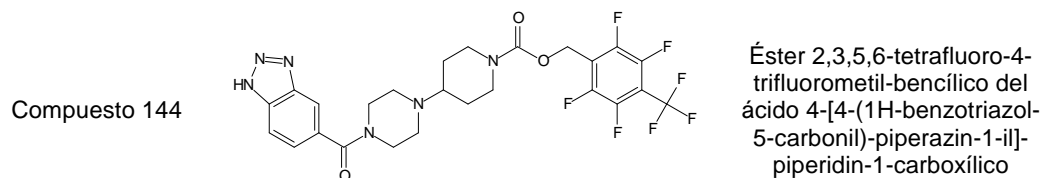
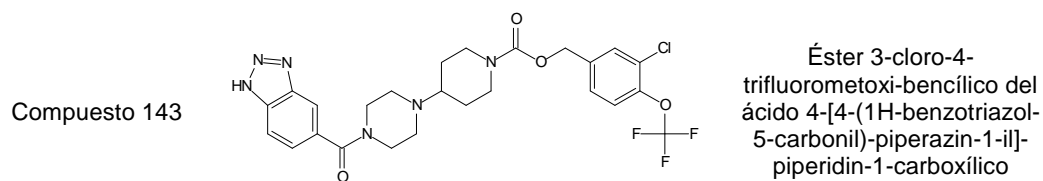
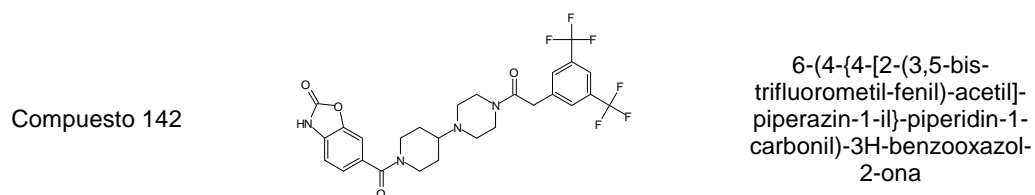
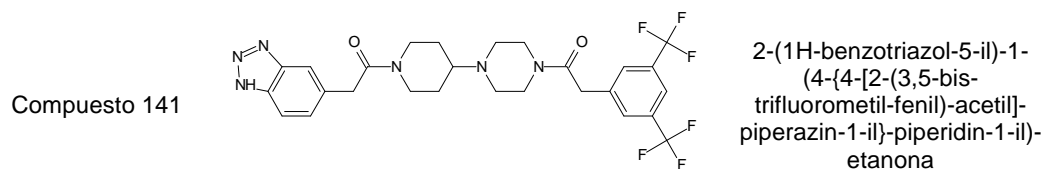
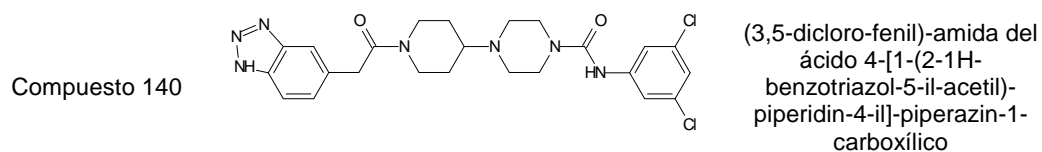


2-(1H-benzotriazol-5-il)-1-(4-[4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperazin-1-il]-piperidin-1-il)-etanaona

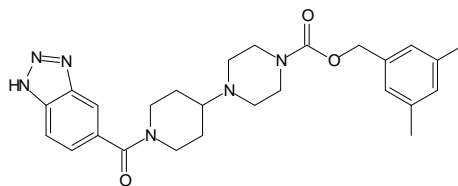
Compuesto 139



Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-1H-benzotriazol-5-il-acetil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

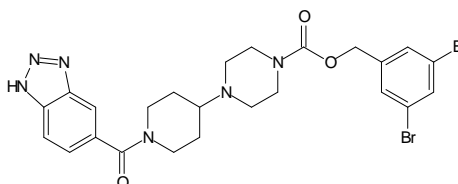


Compuesto 147



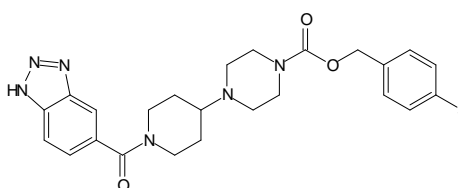
Éster 3,5-dimetil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 148



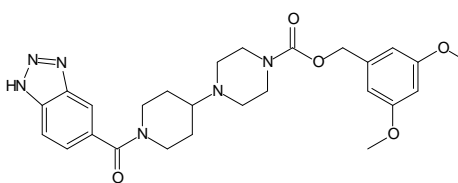
Éster 3,5-dibromo-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 149



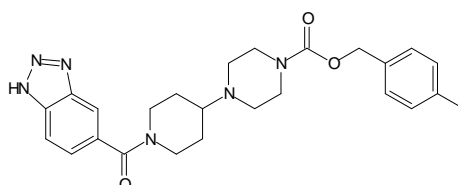
Éster 4-metilsulfanil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 150



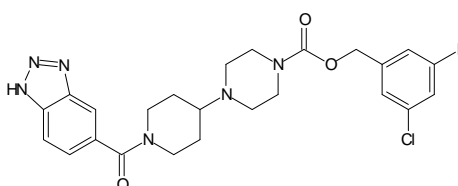
Éster 3,5-dimetoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 151



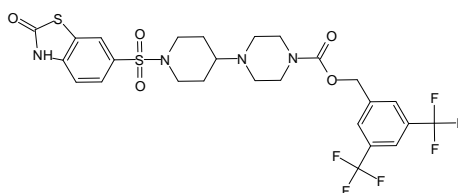
Éster 4-etil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 152



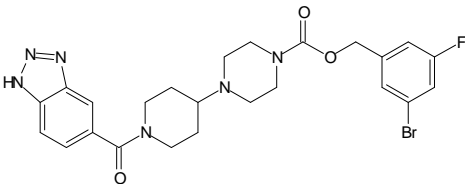
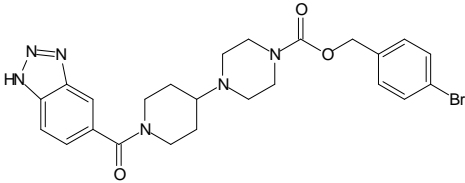
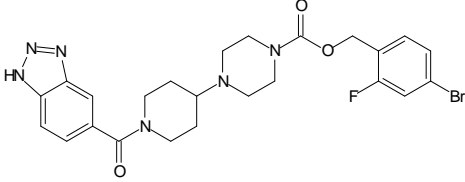
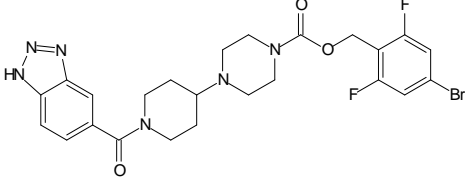
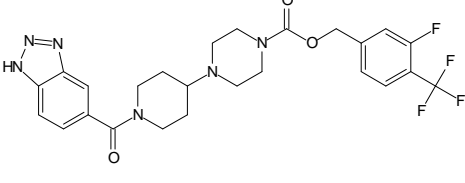
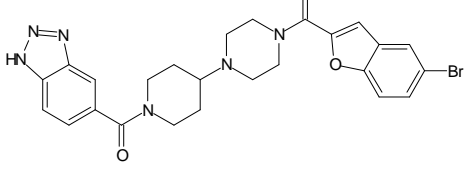
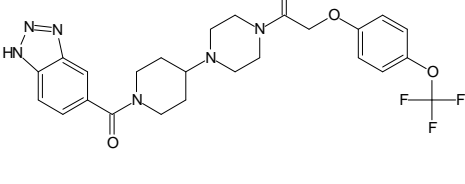
Éster 3-cloro-5-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 153

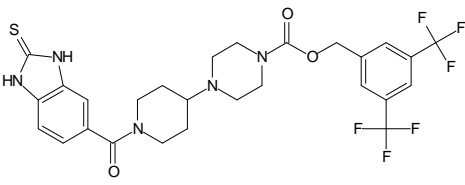
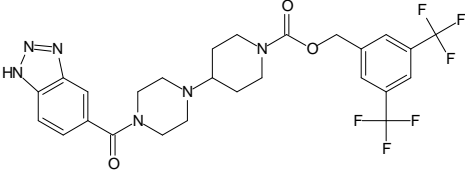
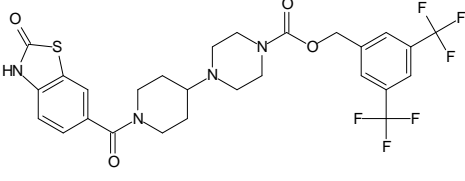
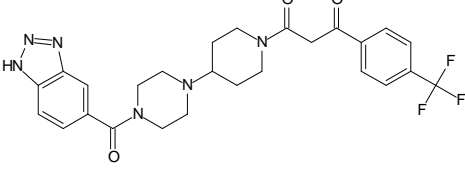
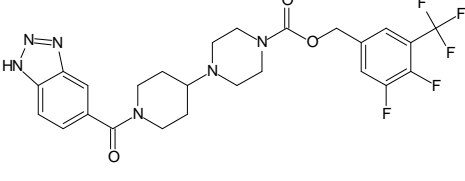
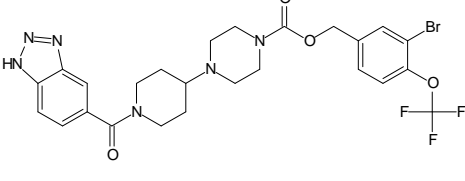
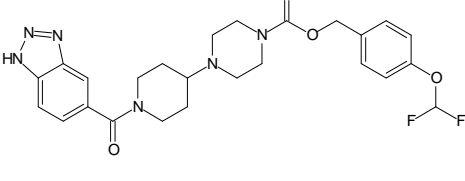


Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-sulfonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

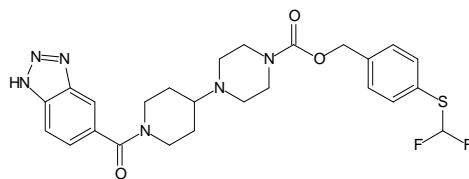
ES 2 422 718 T3

- Compuesto 154  **Éster 3-bromo-5-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico**
- Compuesto 155  **Éster 4-bromo-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico**
- Compuesto 156  **Éster 4-bromo-2-fluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico**
- Compuesto 157  **Éster 4-bromo-2,6-difluoro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico**
- Compuesto 158  **Éster 3-fluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico**
- Compuesto 159  **(1H-benzotriazol-5-il)-(4-[4-(5-bromo-benzofuran-2-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il)-metanona**
- Compuesto 160  **1-(4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il)-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-etanona**

ES 2 422 718 T3

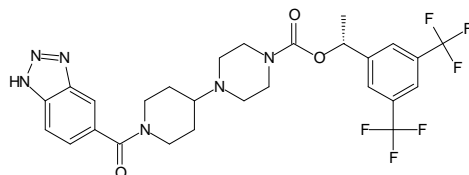
- Compuesto 161  Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-tioxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 162  Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-carboxílico
- Compuesto 163  Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-6-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 164  1-{4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1,3-diona
- Compuesto 165  Éster 3,4-difluoro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 166  Éster 3-bromo-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico
- Compuesto 167  Éster 4-difluorometoxi-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 168



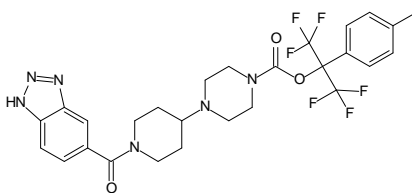
Éster 4-difluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 169



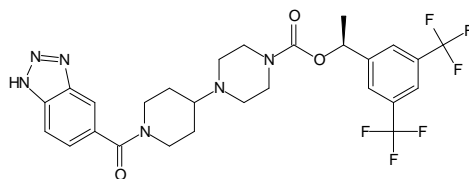
Éster (R)-1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 170



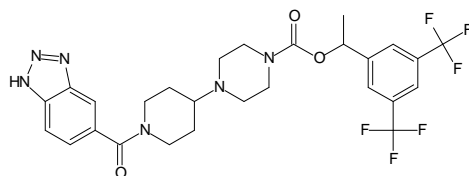
Éster 2,2,2-trifluoro-1-p-tolil-1-trifluorometil-etílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 171



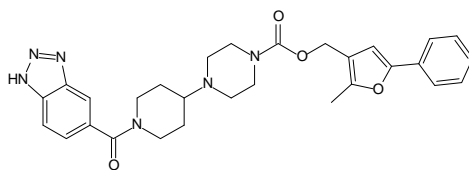
Éster (S)-1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 172



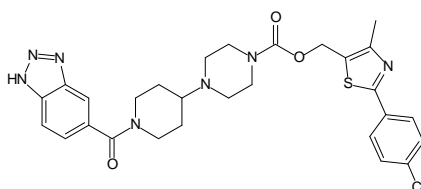
Éster 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 173



Éster 2-metil-5-fenil-furan-3-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

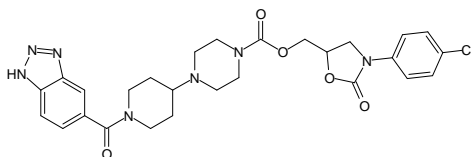
Compuesto 174



Éster 2-(4-cloro-fenil)-4-metil-tiazol-5-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

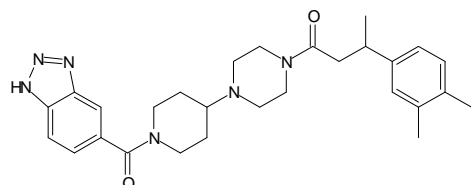
ES 2 422 718 T3

Compuesto 175



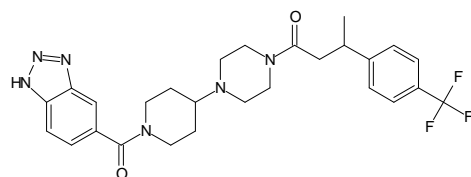
Éster 3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 176



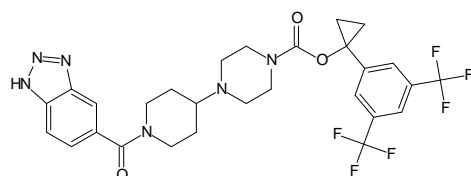
1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(3,4-dimetil-fenil)-butan-1-ona

Compuesto 177



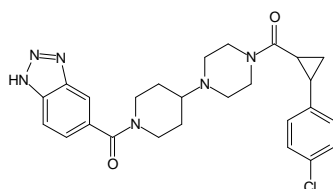
1-{4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-butan-1-ona

Compuesto 178



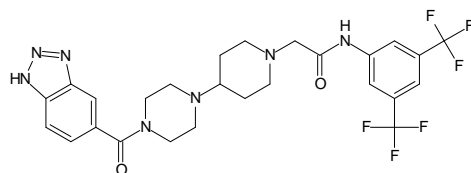
Éster 1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-ciclopropílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 179



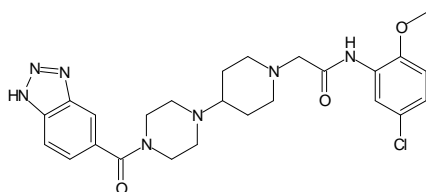
(1H-benzotriazol-5-il)-(4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-piperazin-1-il}-piperidin-1-il)-metanona

Compuesto 180



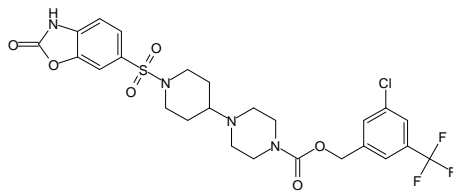
2-[4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il]-N-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acetamida

Compuesto 181



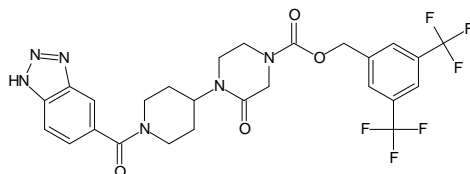
2-[4-[4-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperazin-1-il]-piperidin-1-il]-N-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-acetamida

Compuesto 183



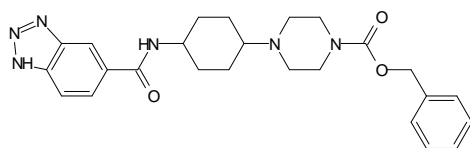
Éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-sulfonyl)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 184



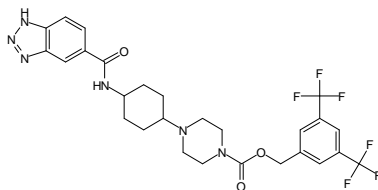
Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 185



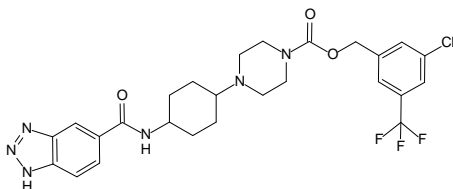
Éster bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 186



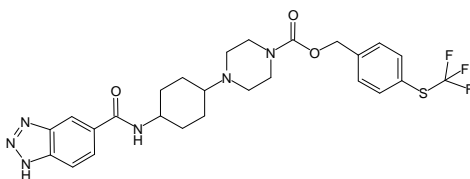
Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 187



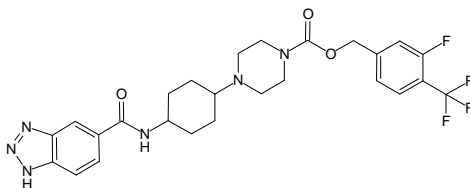
Éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 188



Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico

Compuesto 189

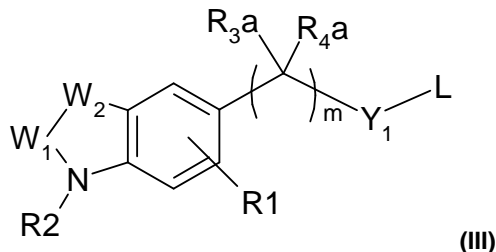


Éster 3-fluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-carbonil)-amino]-ciclohexil}-piperazin-1-carboxílico

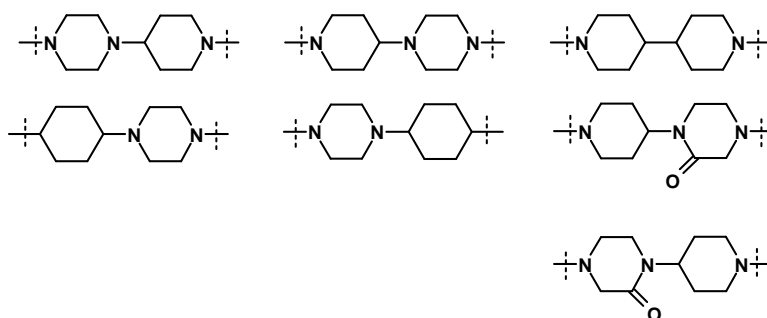
y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

7. Proceso para la preparación de un compuesto según la fórmula (Ia), (Ib) o (II) según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende las etapas de:

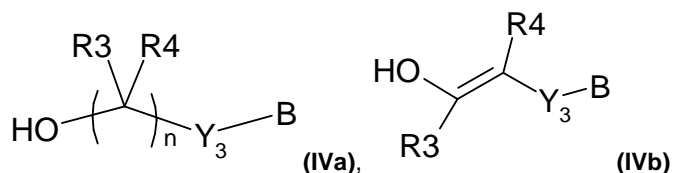
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III),



donde L se selecciona a partir del grupo compuesto por:

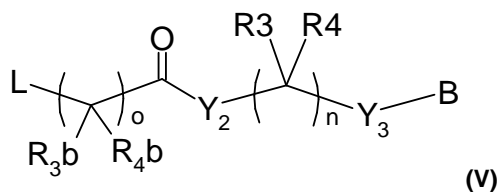


y W_1 , W_2 , Y_1 , R_1 , R_2 , R_{3a} , R_{4a} , V y m tiene el significado indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, con un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb),

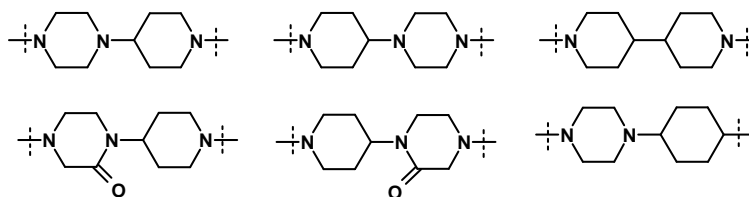


donde B , Y_3 , R_3 , R_4 y n tienen el significado indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un compuesto seleccionado a partir del grupo compuesto por: 1,1'-carbonildiimidazol, fosgeno, difosgeno y trifosgeno para obtener un compuesto según la fórmula (Ia), (Ib) o (II) como se indica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que Z_1 significa «O» e Y_2 significa «O»;

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)

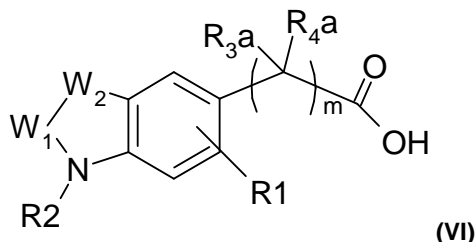


donde L se selecciona a partir del grupo compuesto por:



y B, Y₂, Y₃, R₃, R₄, R_{3b}, R_{4b}, V, n y o tienen el significado indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, con un compuesto de fórmula (VI)

5



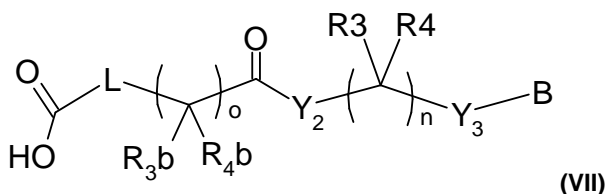
donde W₁, W₂, R₁, R₂, R_{3a}, R_{4a} y m tienen el significado indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para obtener un compuesto según la fórmula (Ia), (Ib) o (II) como se indica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que Z₁ significa «O» e Y₁ significa «-C(O)-»;

10

o

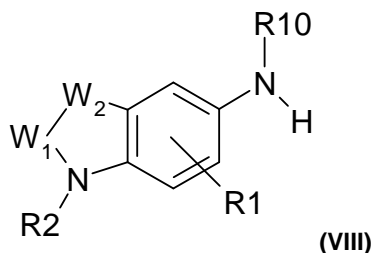
15

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VII)



donde L, Y₂, Y₃, B, R₃, R₄, R_{3b}, R_{4b}, n y o significan lo que se indica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, con un compuesto de fórmula (VIII)

20



donde W₁, W₂, R₁, R₂ y R₁₀ tienen el significado indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para obtener un compuesto según la fórmula (Ia), (Ib) o (II) como se indica en las reivindicaciones 1 a 6, en la que Z₁ significa «O» e Y₁ significa «-N(R₁₀)-C(O)-»;

25

o

30

(d) liberarlos de uno de sus derivados funcionales tratando estos compuestos con un agente ácido, básico, solvolizante o hidrogenolizante.

y/o convertir una base o un ácido de un compuesto de fórmula (Ia), (Ib) o (III) en sus sales.

35

8. Medicamento que comprende al menos un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

9. Medicamento que comprende al menos un compuesto según cualquier de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas,

que están causadas, mediadas y/o se propagan mediante el aumento de los niveles de ácido lisofosfatídico y/o la activación de la autotaxina.

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
10. Medicamento que comprende al menos un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas a partir del grupo compuesto por: «cáncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, trastornos hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores originados en el cerebro y/o el sistema nervioso y/o las meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer de estómago, cáncer renal, carcinomas de células renales, cáncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores del tejido conjuntivo, sarcomas de tejidos blandos, tumores de páncreas, tumores hepáticos, tumores de cabeza, tumores de cuello, cáncer de laringe, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, timoma, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar microcítico, carcinomas bronquiales, cáncer de mama, carcinomas de mama, cáncer intestinal, tumores colorrectales, carcinomas de colon, carcinomas de recto, tumores ginecológicos, tumores de ovario/tumores ováricos, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, carcinomas de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, carcinoma corpus, carcinomas de endometrio, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de próstata, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma epitelial escamoso, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemia monocítica, leucemias crónicas, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática crónica, leucemias agudas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfática aguda, linfomas, angiogénesis, arteriosclerosis, enfermedades oftálmicas, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, restenosis, curación de heridas y/o rechazo de trasplantes».
 11. El medicamento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que dicho medicamento contiene al menos un principio farmacológicamente activo adicional.
 12. El medicamento según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos un principio farmacológicamente activo adicional.
 13. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
 14. La composición farmacéutica según se reivindica en la reivindicación 13 que además comprende al menos un compuesto adicional seleccionado a partir del grupo compuesto por excipientes fisiológicamente aceptables, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos y/o sustancias adicionales farmacéuticamente aceptables distintas al compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
 15. Kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y/o al menos una composición farmacéutica según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14 y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional distinta al compuesto que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.