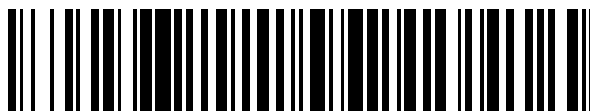


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 843**

51 Int. Cl.:

C07D 209/34	(2006.01)	A61K 31/404	(2006.01)
C07D 235/26	(2006.01)	A61K 31/416	(2006.01)
C07D 249/18	(2006.01)	A61K 31/4184	(2006.01)
C07D 263/58	(2006.01)	A61K 31/4192	(2006.01)
C07D 277/68	(2006.01)	A61K 31/423	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	A61K 31/428	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	A61K 31/433	(2006.01)
C07D 471/10	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 491/10	(2006.01)		
C07D 498/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2008 E 11007349 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2426106**

54 Título: **Derivados de piperidina y piperazina para el tratamiento de tumores**

30 Prioridad:

05.10.2007 DE 102007047737

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

18.11.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHIEMANN, KAI;
SCHULTZ, MELANIE;
BLAUKAT, ANDREE y
KOBBER, INGO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 429 843 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 para el tratamiento de tumores

Antecedentes de la invención

5 La presente invención tiene por objeto fundamental hallar nuevos compuestos con valiosas propiedades, en especial aquellos que se pueden utilizar para preparar medicamentos

La presente invención hace referencia a compuestos y al uso de compuestos para el tratamiento de enfermedades, que están asociadas a un aumento del nivel de ácido lisofosfatídico, además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

10 En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I que preferentemente inhiben una o varias enzimas que regulan y/o modulan el nivel de ácido lisofosfatídico (LPS), a composiciones que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su uso en el tratamiento de enfermedades y dolencias tales como angiogénesis, cáncer, formación, crecimiento y propagación de tumores, aterosclerosis, oftalmopatías, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, restenosis, curación de heridas o rechazo de trasplantes. Principalmente, los compuestos según la invención son apropiados para la terapia o la prevención de enfermedades cancerosas.,

15 La autotaxina (ATX) es una enzima responsable del aumento del nivel del ácido lisofosfatídico en ascitis y plasma (Xu et al. 1995, *Clinical Cancer Research* Vol. 1, página 1223 y Xu et al. 1995, *Biochem. J.* Vol- 309, página 933). La ATX convierte la lisofatidilcolina (LPC) en ácido lisofosfatídico (Tokumura et al. 2002, *J. Biol. Chem.*, Vol. 277, página 39436 y Umezu-Gozo et al. 2002, *J. Biol. Chem.*, Vol. 158, página 227). El LPS es un mediador lipídico intercelular de una gran cantidad de procesos biológicos y bioquímicos tales como, por ejemplo, la contracción de la musculatura lisa, la agregación trombocítica y la apoptosis (Tigyi et al. 2003 *Prog. Lipid Res.* Vol 42, página 498 y Mills et al. 2003 *Nat. Rev. Cancer* Vol. 3, página 582 y Linch et al. 2001 *Prost. Lipid Med.* Vol. 64, página 33). Además, el LPS se halla en concentraciones elevadas en plasma y líquido de ascitis en pacientes con cáncer de ovario de fase precoz y tardía. El LPS desempeña allí un papel en la proliferación de células tumorales y su invasión en tejido adyacente que puede llevar a una metástasis (Xu et al. 1995, *Clinical Cancer Research* Vol. 1, página 1223 y Xu et al. 1995, *Biochem. J.* Vol- 309, página 933). Estos procesos biológicos y patobiológicos arrancan con la activación por parte de LPS de receptores acoplados a la proteína G (Contos et al. 2000, *Mol. Pharm.* Vol 58, página 1188).

30 Por este motivo, para el tratamiento de pacientes con tumores es deseable reducir el nivel de LPS. Esto se puede lograr por medio inhibiendo enzimas que están implicadas en la biosíntesis del LPS como, por ejemplo, la autotaxina (ATX, Sano et al. 2002, *J. Biol. Chem.* Vol. 277, página 21197 y Aoki et al. 2003, *J. Biol. Chem.* Vol. 277 página 48737). La autotaxina pertenece a la familia de enzimas de las pirofosfatasas y fosfodiesterasas de nucleótidos (Goding et al. 1998, *Immunol. Rev.* Vol. 161, página 11) y representa un punto de ataque importante en la terapia antitumoral (Mills et al. 2003 *Nat. Rev. Cancer* Vol. 3, página 582 y Goto et al., 2004, *J. Cell. Biochem.* Vol. 92, página 1115), ya que se expresa de modo reforzado en tumores y provoca la proliferación de células tumorales y su invasión en tejido adyacente, que puede llevar a una metástasis (Nam et al. 2000, *Oncogene*, Vol. 19, página 241). Además, la autotaxina produce, junto con otros factores angiogénicos, la formación de vasos sanguíneos en el marco de la angiogénesis (Nam et al. 2001, *Cancer Res.*, Vol. 61, página 6938). La angiogénesis es un proceso importante en el crecimiento de tumores que asegura el suministro de nutrientes al tumor.

40 Por este motivo, la inhibición de la angiogénesis es un importante punto de ataque de la terapia anticancerosa y tumoral, en las que el tumor se ha de debilitar (Folkman, 2007, *Nature Reviews Drug Discovery* Vol. 6, página 273-286).

45 Sorprendentemente, se halló que los compuestos según la invención producen una inhibición específica de la familia de enzimas de las pirofosfatasas y fosfodiesterasas de nucleótidos, en especial la autotaxina. Los compuestos según la invención muestran con preferencia una ventajosa actividad biológica, que es fácilmente detectable en ensayos descritos aquí como ejemplo. En estos ensayos, los compuestos según la invención muestran y producen preferentemente un efecto inhibitor que usualmente se documenta por medio de valores de IC₅₀ en un rango apropiado, con preferencia en el rango micromolar y con mayor preferencia en el rango nanomolar.

50 En general, se pueden tratar todos los tumores sólidos y no sólidos con los compuestos de la presente invención, tales como, por ejemplo, la leucemia monocítica, el carcinoma de cerebro, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe y de pulmón, entre ellos el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma de pulmón de células pequeñas. Entre otros ejemplos se cuentan carcinoma de próstata, de páncreas y de mama.

5 Tal como se comenta en la presente invención, los efectos del compuesto son relevantes para diversas enfermedades. Conforme a ello, los compuestos según la invención son de utilidad en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que son influidas por una inhibición de una o varias pirofosfatasa y/o fosfodiesterasa de nucleótidos, en especial de autotaxina. Por ello, son objeto de la presente invención los compuestos según la invención como medicamentos y/o principios activos medicamentosos en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas y el uso de compuestos según la invención para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas, así como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas que comprende la administración de uno o varios compuestos según la invención a un paciente que necesita de dicha administración.

10 Se puede demostrar que los compuestos según la invención presentan un efecto ventajoso en un modelo de tumor de xenotrasplante.

15 El huésped, o paciente, puede ser de cualquier especie mamífera, por ejemplo, primates, particularmente humanos; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres; conejos; equinos, bovinos, caninos, felinos; etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, en cuyo caso proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad en seres humanos.

20 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos según la invención puede ser determinada por medio de pruebas in vitro. Normalmente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención en diversas concentraciones durante un tiempo suficiente para permitir que los ingredientes activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para una prueba in vitro pueden usarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Luego se cuentan las células viables que quedaron después del tratamiento.

25 La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, del trastorno específico, del estado del paciente, etc. Normalmente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir sustancialmente la población celular no deseable en el tejido diana, mientras se conserva la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa generalmente hasta que se produzca una reducción sustancial, por ejemplo, de al menos aproximadamente 50 % de disminución de la carga celular, y puede continuar hasta que ya no se detecten esencialmente más células indeseables en el cuerpo.

Estado de la técnica

30 Los compuestos que son capaces de inhibir la autotaxina se describen en Peng et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry (Letters)* 17, 2007, páginas 1634-1640). Los compuestos allí descritos representan análogos de lípidos que no presentan estructuralmente factores en común con los compuestos según la invención.

Otros derivados heterocíclicos se describen en WO 2002085352, WO 2002030422, EP 1002535, WO 9818793, EP 385848, FR 2637286, WO 2005097782, EP 709384, EP 396282, EP 49203.

Resumen de la invención

35 También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros, así como los hidratos y los solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden adhesiones de moléculas de solventes inertes a los compuestos, las cuales se forman por su fuerza de atracción mutua. Solvatos son, por ejemplo, monohidratos o dihidratos o alcoholatos.

Por compuestos de la presente invención también se entienden los solvatos y derivados.

40 Por derivados de utilidad farmacéutica se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención, como también los llamados compuestos de profármacos.

Por derivados profármacos se entienden los compuestos de la fórmula I modificados, por ejemplo, con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se disocian rápidamente en el organismo para formar los compuestos activos de acuerdo con la invención.

45 A estos también pertenecen derivados poliméricos biodegradables de los compuestos de la invención, tal como esto se describe, por ejemplo, en *Int. J. Pharm.* 115, 61-67 (1995).

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, un sistema, un animal o en el ser humano la cual se busca o se pretende, por ejemplo, por un investigador o un médico.

Además, la expresión “cantidad con efecto terapéutico” significa una cantidad que en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido esta cantidad, tiene lo siguiente como consecuencia:

5 mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de una sintomatología, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos colaterales o también la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

La denominación “cantidad con efecto terapéutico” también abarca las cantidades que son efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

10 Aquí se trata, con preferencia particular, de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

A significa alquilo y es preferiblemente no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. Alquilo significa preferentemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo; 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, se prefiere, además, por ejemplo, trifluorometilo.

Alquilo significa de manera muy particularmente preferida alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Alquilo significa también cicloalquilo.

Cicloalquilo significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

20 Los compuestos de la presente invención y también los materiales de partida para su preparación se preparan por lo demás de acuerdo con métodos conocidos per se, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de la química orgánica], editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y de hecho en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. En tal caso también puede hacerse uso de variantes conocidas per se, no mencionadas aquí con mayor detalle.

Los materiales de partida también pueden, si se desea, formarse in situ, de tal modo que no se aíslen de la mezcla de reacción sino que sigan reaccionando inmediatamente para formar los compuestos de la presente invención.

30 Los materiales de partida de los compuestos de la presente invención tienen como residuo reactivo preferentemente Cl, Br, I o un grupo OH libre o convertido de manera que sea reactivo tal como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolidina o alquilsulfoniloxi con 1-6 átomos de C (preferible metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi).

35 La reacción se logra preferentemente en presencia de un agente de deshidratación como, por ejemplo, una carbodiimida tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (“DCCI”), 1,1'-carbonil-diimidazol o N-3-dimetilaminopropil-N'-etil-carbodiimida (“DAPECI”), también anhídrido de ácido propanfosfónico (compárese Angew. Chem. 92, 129 (1980)), difenilfosforilazida o 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina.

La reacción se efectúa por lo regular en presencia de un agente que enlaza ácido, preferentemente una base orgánica como DIPEA, trietilamina, dimetilalanina, piridina o quinolina.

40 La adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio también puede ser favorable.

El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, en especial entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°.

45 Como solventes inertes son apropiados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres tales como etilenglicolmonometil- o -monoetiléter (metilglicol o etilglicol), etilenglicoldimetiléter (diglima); cetonas tales como

acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; nitro-compuestos tales como nitrometano o nitrobenzono; ésteres tales como acetato de etilo, o mezclas de los solventes mencionados.

5 Particularmente se prefieren acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

Los compuestos de partida por lo regular son conocidos. Si son nuevos, se preparan, no obstante, de acuerdo con métodos conocidos per se. Los reactantes en términos generales también se encuentran disponibles comercialmente.

10 Los compuestos mencionados de la invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también comprende el uso de estos compuestos en forma de sus sales aceptables en farmacia que pueden derivarse de distintos ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, según formas de proceder conocidas por el especialista. Las formas salinas aceptables en farmacia de los compuestos de la presente invención se preparan en su gran mayoría de manera convencional. Siempre que el compuesto de la presente invención contiene un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse convirtiendo el compuesto con una base adecuada en la sal por adición de bases correspondiente. Bases de este tipo son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como distintas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la presente invención también se cuentan aquí. En el caso de 20 determinados compuestos de la presente invención pueden formarse sales por adición de ácidos tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos aceptables en farmacia, por ejemplo ácidos halohídricos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquil- y monoarilsulfonatos tales como sulfonato de etano, sulfonato de tolueno y sulfonato de benceno, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a esto, entre las sales por adición de ácidos aceptables en farmacia de los compuestos de la presente invención se cuentan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual, sin embargo, 35 no representa una limitación.

Además, entre las sales básicas de los compuestos según la invención se cuentan sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual, sin embargo, no debe representar una limitación. Entre las sales antes mencionadas se prefieren las de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de bases no tóxicas orgánicas aceptables en farmacia, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas de procedencia natural, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitlohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar una limitación.

50 Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos nitrogenados, con agentes tales como haluros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; dialquil (C₁-C₄)-sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; haluros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluros de aril-alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con tales sales pueden prepararse compuestos de la invención, solubles tanto en agua como también en aceite.

55 Entre las sales farmacéuticas arriba mencionadas preferidas, se cuentan acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilito y trometamina, lo cual, sin embargo, no debe representar una limitación.

Las sales por adición de ácidos de compuestos básicos de la presente invención se preparan poniendo en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, por lo cual se produce la sal de manera usual. La base libre puede regenerarse de manera usual poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre. Las formas básicas libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas respecto de determinadas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus correspondientes formas básicas libres.

Tal como se mencionó, las sales por adición de bases aceptables en farmacia de los compuestos de la presente invención se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Son metales preferidos sodio, potasio, magnesio y calcio. Son aminas orgánicas preferidas N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales por adición de bases de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, por lo cual se produce la sal de manera usual. El ácido libre se puede regenerar de manera usual poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes respecto de determinadas propiedades físicas tales como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, en el contexto de la invención, las sales corresponden, por lo demás, a sus respectivas formas ácidas libres.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales aceptables en farmacia, la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se cuentan, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo cual, sin embargo, no debe representar una limitación.

En cuanto a lo anteriormente dicho, se ve que, por la expresión "sal aceptable en farmacia" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene un compuesto de la presente invención en forma de una de sus sales, principalmente cuando esta forma salina le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma salina del principio activo que se hubiera utilizado con anterioridad. La forma salina aceptable en farmacia del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede afectar positivamente la farmacodinámica de este principio activo respecto de su eficacia terapéutica en el cuerpo.

También son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la presente invención y/o sus estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y, opcionalmente, excipientes y/o coadyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen por unidad de dosis una cantidad predeterminada de principio activo. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, con preferencia especial 5 mg a 100 mg de un compuesto de la invención, dependiendo del estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o bien pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades posológicas que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad posológica. Las formulaciones de unidad posológica preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó arriba, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante un método conocido en términos generales en el campo farmacéutico especializado.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluida la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluida la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluida la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Formulaciones de este tipo pueden prepararse mediante todos los métodos conocidos en el campo farmacéutico especializado, juntando, por ejemplo, el principio activo con el o los excipientes o coadyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden ser administradas como unidades separadas como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De esta manera, en el caso de la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente activo puede combinarse, por ejemplo, con un excipiente inerte oral, no tóxico y aceptable en farmacia como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, etc. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico, triturado de manera similar, como, por ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manita. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

5 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describe arriba y llenando con ella vainas de gelatina moldeadas. Los lubricantes tales como, por ejemplo, ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida pueden adicionarse a la mezcla en polvo antes del proceso de llenado. Asimismo puede agregarse un desintegrante o un solubilizante como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, a fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingesta de la cápsula.

10 Además, en caso de ser deseado o necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. A los aglutinantes adecuados corresponden almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o betalactosa, endulzantes de maíz, goma natural y sintética como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. A los lubricantes utilizados en estas formas posológicas pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. A los desintegrantes pertenecen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, etc. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en comprimidos. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando un compuesto triturado de una manera apropiada con un diluyente o una base, tal como se describió arriba, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la solución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla pulverulenta puede granularse mojándola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación se deja pasar la mezcla pulverulenta por una máquina para hacer comprimidos, en cuyo caso se generan grumos moldeados de manera no homogénea que se parten en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los moldes de fundición para comprimidos. La mezcla lubricada se comprime luego en comprimidos. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte fluido y luego comprimirse directamente en comprimidos sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. También puede estar presente una capa de protección transparente u opaca compuesta por una cubierta de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar entre las diferentes unidades posológicas.

35 Los líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades posológicas, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Además pueden agregarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, etc.

40 Las formulaciones de unidades posológicas para la administración oral pueden incluirse opcionalmente en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de modo que se prolongue o se retrase la liberación como, por ejemplo, mediante revestimiento o incrustación de material en forma de partículas en polímeros, ceras, etc.

Los compuestos de la presente invención, así como sus sales y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

45 Los compuestos de la presente invención así como sus sales y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden ser suministrados usando los anticuerpos monoclonales como soportes individuales, a los que se acoplan las moléculas de los compuestos. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores medicamentosos dirigidos a una diana. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspártamida o polilisina de poli(óxido de etileno), sustituidos con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poliepsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), polioortésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

55 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto estrecho prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera puede suministrarse, por ejemplo, el principio activo del parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados en forma de ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espráis, aerosoles o aceites.

5 Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como ungüento o crema tópicos. Al formular un ungüento, el principio activo puede aplicarse ya sea con una base de crema parafínica o una miscible con agua. De modo alternativo, el principio activo puede formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos, pertenecen las gotas oftálmicas, en cuyo caso el principio activo está disuelto o suspendido en un soporte adecuado, principalmente un solvente acuoso.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos de disolución oral, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con una granulometría dentro del intervalo, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira rapé, es decir inhalándolo rápidamente a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas que pueden ser generados por medio de distintos tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser administradas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

25 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral se cuentan las soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, amortiguadores de pH, bacteriostáticos y solutos, a través de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del paciente en tratamiento; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis únicas o múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados y almacenarse en estado liofilizado, de modo que solamente se requiere la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para fines inyectables, inmediatamente antes de usar. Las soluciones inyectables y las suspensiones preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

30 Se entiende que las formulaciones, además de los componentes particularmente mencionados arriba, pueden contener otros productos usuales en el campo especializado respecto de cada tipo de formulación; de esta manera, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes, por ejemplo.

35 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I depende de una serie de factores, incluidos por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado patológico exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en últimas es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de intestino grueso o de mama, se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en especial, típicamente, en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 40 70 kg la cantidad efectiva por día sería usualmente de 70 a 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede administrarse como dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcional puede determinarse per se como parte de la cantidad eficaz del compuesto de la invención. Puede suponerse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de los otros estados patológicos mencionados arriba.

50 Son objeto de la invención, además, los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la presente invención y/o sus estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos otro principio activo medicamentoso.

También es objeto de la invención un kit que consiste en envases separados de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención y/o de sus estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y

(b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

5 El kit contiene recipientes apropiados como cajas, frascos, bolsas (sachets) o ampollas individuales. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las que está presente respectivamente una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención y/o de sus estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y una cantidad efectiva de otro principio activo medicamentoso disuelto o en forma liofilizada.

Con preferencia, pero no exclusivamente se combinan los medicamentos de la siguiente tabla 1 con los compuestos de la presente invención.

10

Tabla 1.

Tabla 1.		
Agentes de alquilación	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustin Procarbazona Altretamina Estramustinfosfato Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatin	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluoruracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicofomicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrin Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantron Irinotecano (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Mesilato de exatecano (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)

ES 2 429 843 T3

Tabla 1.		
Antitumorales-Antibióticos	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicinp Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafid Azonafid Antrapirazol Oxantrazol Losoxantron Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert) Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona 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) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilatsintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Timentacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perillíco (DOR BioPharma)
Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly)

ES 2 429 843 T3

Tabla 1.		
	MS-209 (Schering AG)	Biricodar-Dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histonacetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa- Inhibidores de ribonucleosidreductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchronvax (CTL Immuno) Vacuna de melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia Dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna de cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilostradiol Clortrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelin Bicalutamida Flutamida Octreotid Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiostradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Teralux (Theratechnologies) Motexafina-gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina

Tabla 1.		
Inhibidores de tirosinquinasa	<p>Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia)</p> <p>ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)</p>	<p>Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)</p>
Agentes diferentes	<p>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™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) CS-IOO (antagonista de gal3 GlycoGenesys)</p> <p>G17DT-Immunogen (inhibidor de gastrina, Apton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)</p> <p>PI-88 (Inhibidor de heparanasa, Progen) Tesimalifeno (Antagonista de histamina, YM BioSciences)</p> <p>Histamina (Agonista de receptor de histamina-H2, Maxim) Tiazofurina (Inhibidor de IMPDH, Ribapharm)</p> <p>Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (Antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p>	<p>BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnasa (Estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de ARN, Dong-A)</p> <p>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 de receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (Antagonista de ADN, TransMolecular)</p> <p>Eflornitina (Inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclasteno, Yamanouchi)</p> <p>Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidin (Inhibidor PPT, PharmaMar)</p> <p>Rituximab (anticuerpos CD20, Genentech)</p>
	<p>CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth) Exisulind (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (Inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1</p>	<p>Gemtuzumab (anticuerpos CD33- Wyeth Ayerst) PG2 (intensificador de hematopoyesis, Pharmagenesis) ImmunoI™ (enjuague bucal de triclosan, Endo) Triacetiluridina (Uridin-Prodrug, Wellstat) SN-4071 (agente de sarcoma,</p>

Tabla 1.		
	(inhibidor de activador de plasminogen, Wilex)	Signature BioScience)
	PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)
	Bortezomib (inhibidor de proteasoma Millennium)	PCK-3145 (promotor de apoptosis Procion)
	SRL-172 (estimulante de célula T, SR Pharma)	Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola)
	TLK-286 (Inhibidor de glutatióna S-transferasa, Telik)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
		Ácido trans-retinoico (Diferenciador, NIH)
	PT-100 (Agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (Promotor de apoptosis, MAXIA)
	Midostaurina (Inhibidor PKC, Novartis)	Apomina (Promotor de apoptosis, ILEX Oncology)
	Briostatina-1 (PKC-estimulante, GPC Biotech)	Urocidina (Promotor de apoptosis, Bioniche)
	CDA-II (Promotor de apoptosis, Everlife)	Ro-31-7453 (Promotor de apoptosis, La Roche)
	SDX-101 (Promotor de apoptosis, Salmedix)	Brostalicina (Promotor de apoptosis, Pharmacia)
	Ceflatonina (Promotor de apoptosis, ChemGenex)	

Con preferencia los compuestos de la presente invención se combinan con los agentes anticancerosos conocidos:

Entre estos agentes anticancerosos se cuentan los siguientes:

- 5 Moduladores del receptor de estrógeno, moduladores del receptor de andrógenos, moduladores de receptor de retinoide, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil-proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA-reductasa, inhibidores de VIH-proteasa, inhibidores de transcriptasa inversa así como otros inhibidores de angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados principalmente para aplicar conjuntamente con radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición del VEGF en combinación con radioterapia han sido descritos en el mundo especializado (véase WO 00/61186).
- 10 “Moduladores de receptor de estrógeno” se refiere a compuestos que obstaculizan el enlace de estrógeno al receptor o que lo inhiben, y de hecho de manera independiente de cómo sucede esto. Entre los moduladores de receptor de estrógeno se cuentan, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, lo cual sin embargo no debe
- 15 representar restricción alguna.
- “Moduladores de receptor de andrógenos” se refiere a compuestos que obstaculizan el enlace de andrógenos al receptor o que lo inhiben y de hecho de manera independiente de cómo sucede esto.
- Entre los moduladores de receptor de andrógenos se cuentan, por ejemplo, finasterida y otros inhibidores de 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.
- 20 “Moduladores de receptor de retinoide” se refiere a compuestos que obstaculizan el enlace de retinoides al receptor o que lo inhiben, y derechos de modo independiente de cómo sucede esto. Entre tales moduladores de receptor de retinoides se cuentan, por ejemplo, bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.
- 25 “Citotóxicos” se refiere a compuestos que en primer lugar conducen a la muerte celular por acción directa sobre la función celular por los cuales inhiben la miosis celular obstaculizan, entre ellos los agentes de alquilación, los factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtubulina e inhibidores de topoisomerasa.
- Entre los citotóxicos se cuentan, por ejemplo, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromdulcít, ranimustina, fotemustina, dedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de

dibrosplidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-amindiclor(2-metilpiridin)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis-[diamin(cloro)platino(II)]-tetracloruro, diarizidinilispermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafid, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafid, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase WO 00/50032), lo cual, sin embargo, no representa restricción alguna.

Entre los inhibidores de microtubulina se cuentan, por ejemplo, paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)benceno sulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolin-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

Inhibidores de topoisomerasa son, por ejemplo, topotecano, hicaftamina, irinotecano, rubitecano, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exa-benziliden-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1 H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino [1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecano, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5^a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5^a,6,8,8^a,9-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilen-dioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenanthridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]-acridin-6-ona, N-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Entre los "agentes antiproliferativos" se cuentan oligonucleótidos antisentido de ARN y ADN tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001, así como antimetabolitos como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexat, fludarabina, capecitabina, galocitabina, fosfato de citarabinoc, nitrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-manno-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b][1,4]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, Ester del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehidthiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" también incluyen otros anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento como aquellos que han sido listados como "inhibidores de angiogénesis", como trastuzumab, así como genes supresores de tumores, como p53, que pueden darse por transferencia génica recombinante, mediada por virus (véase, por ejemplo, la patente estadounidense número 6,069,134).

Principalmente se prefiere el uso del compuesto de la invención para el tratamiento y la prevención de enfermedades tumorales.

El tumor sólido está seleccionado, preferentemente, del grupo de tumores del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y el cuello, de esófago, de cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o de pulmón,.

Además, el tumor sólido también se selecciona preferentemente del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

Además, se prefiere el uso para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmunitario, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

Bajo otro aspecto, la invención comprende un para el tratamiento de un paciente que tiene un neoplasma como un cáncer, administrando un compuesto de la presente invención en combinación con un agente antiproliferativo. Los agentes antiproliferativos apropiados comprenden los suministrados en la Tabla I.

Previamente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos que figuran a continuación, "procesamiento usual" significa que, de ser necesario, se agrega agua, de ser necesario se ajusta, según la

ES 2 429 843 T3

constitución del producto final, a valores pH de entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de R_f sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

- 5 Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por impacto de electrones) M⁺
FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺
ESI (Electrospray Ionization) (M+H)⁺

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) (M+H)⁺.

Método LC/MS:

Solvente A: agua + 0,1 % TFA

- 10 Solvente B: acetonitrilo + 0,1 % TFA

Flujo: 2,4 ml/min

Gradiente: 0,0 min 4 % B

2,6 min 100 % B

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

- 15 Método HPLC:

Solvente A: agua + 0,1 % TFA

Solvente B: acetonitrilo + 0,08 % TFA

Flujo: 1,5 ml/min

Gradiente: 0,0 min 20 % B

- 20 6,0 min 100 % B

7,0 min 100 % B

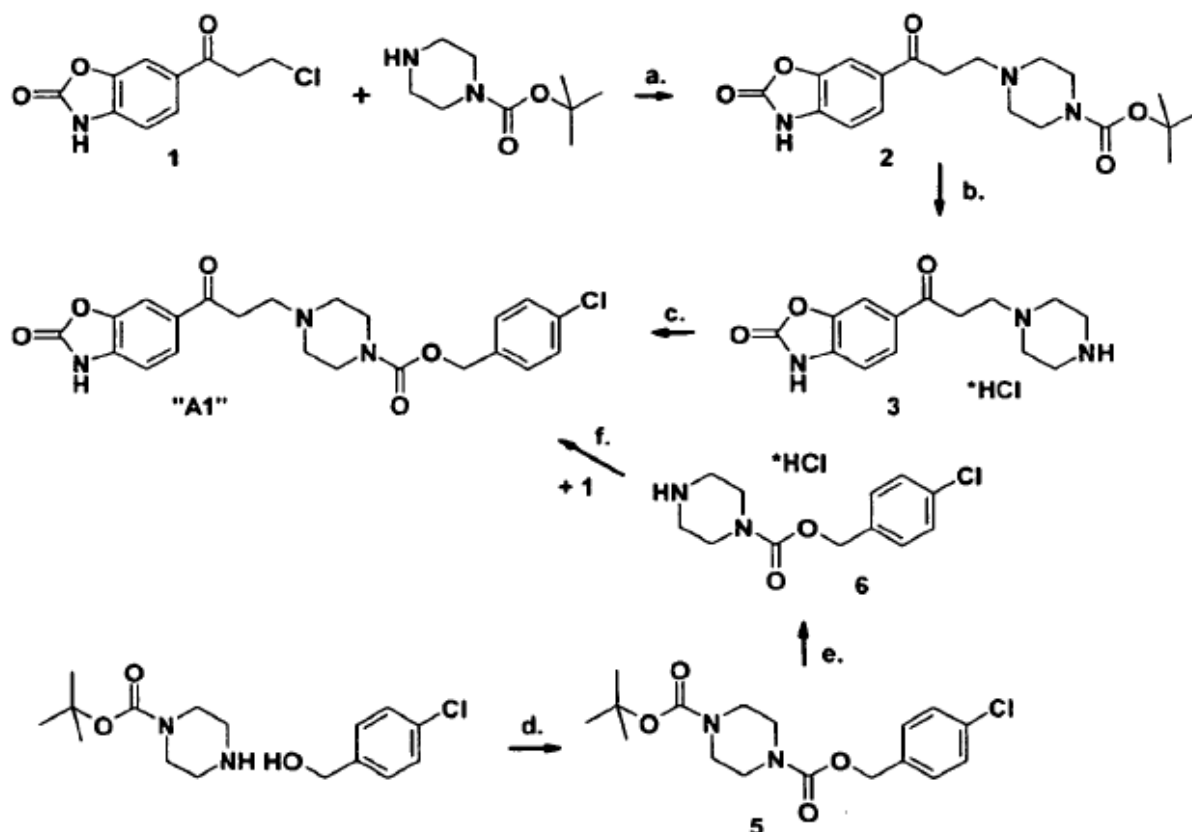
8,0 min 20 % B

9,0 min 20 % B

Columna: Chromolith® RP18e 100-4, 6 mm

- 25 **Ejemplo 1**

La síntesis de éster 4-cloro bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico ("A1") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



5 **a.** El compuesto **1** (8.60 g, 38.1 mmol) se carga inicialmente en DCM (80 mL), se adiciona trietilamina (17.4 mL, 126 mmol) a temperatura ambiente y a continuación se añade éster ter.-butílico del ácido 1-piperazin-N-carboxílico (7.80 g, 41.9 mmol) a temperatura ambiente. Se sigue revolviendo por 18 horas a temperatura ambiente. La mitad de solvente se elimina en el evaporador de rotación, se diluye con éter etílico (5 mL) y el precipitado formado se filtra. Éste se lava con agua y se seca (cabina de secado al vacío). El producto obtenido incoloro se hace reaccionar sin más purificación (sólido incoloro **2**, 10.8 g, 28.8 mmol, 76%).

10 **b.** El compuesto **2** (10.5 g, 27.7 mmol) se extrae en HCl de 6N en 2-propanol (170 mL) y sigue revolviéndose por 75 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se filtra y se seca. Se obtiene un sólido incoloro **3** (8.60 g, 27,6 mmol, 100 %).

15 **c.** Alcohol 4-clorobencílico (27.4 mg, 0.19 mmol) se disuelve en DMF (5 mL), se añade 1,1'-carbonildiimidazol (31.1 mg, 0.19 mmol) y sigue revolviéndose por tres horas a temperatura ambiente a esta mezcla se añade el compuesto **3** (60.0 mg, 0.19 mmol). Sigue revolviéndose por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua (10 mL) el precipitado formado se filtra. Éste se lava con agua y se seca (cabina de secado al vacío). Se obtiene éster 4-cloro bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico ("A1") (85.0 mg, 019 mmol, 100%); [M+H⁺] 445; Rt HPLC 3.57 [min].

Síntesis alterna:

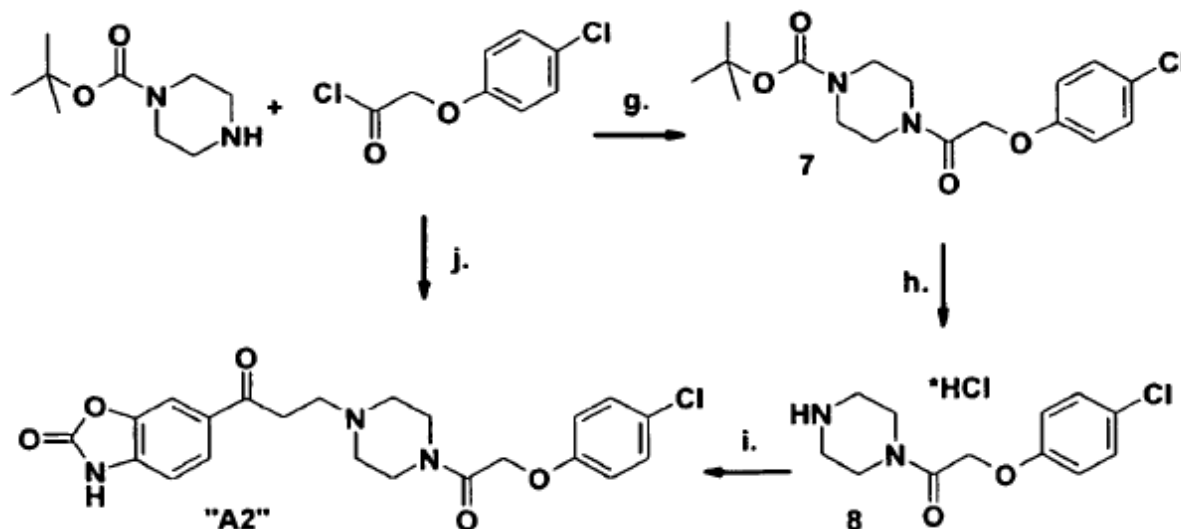
20 **d.** Se disuelve alcohol 4-cloro bencílico (10.0 g, 70.1 mmol) en DCM (200 mL), se adiciona 1,1'-carbonildiimidazol (11.9 g, 73.6 mmol) y sigue revolviéndose por tres horas a temperatura ambiente. A esta mezcla se añade éster ter.-butílico y sigue revolviéndose por tres horas a temperatura ambiente. A esta mezcla se añade éster ter.-butílico de ácido 1-piperazin-N-carboxílico (14.4 g, 77.1 mmol). Sigue revolviéndose a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción se diluye con DCM (100 mL), se lava 2x con agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora hasta secarse. Las sustancias crudas seca **5** (24.5 g, 69.0 mmol, 98 %) se hace reaccionar sin purificar más.

25 **e.** El compuesto **5** (6.5 g, 18.3 mmol) se extrae en HCl de 6N en 2-Propanol (100 mL) y sigue revolviéndose por 45 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se filtra y se seca. Se obtiene un sólido incoloro **6** (5.04 g, 17.3 mmol, 95 %).

f. El compuesto **1** (3.88 g, 17.2 mmol) se carga inicialmente en DMF (200 mL), el compuesto **5** (5.00 g, 17.2 mmol) y se adiciona hidrogenocarbonato de sodio (5.77 g, 68.7 mmol) a temperatura ambiente y se revuelve por dos días a temperatura ambiente. La solución de reacción se vierten en agua (500 mL) y el precipitado formado se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío. Se obtiene "A1" (7.50 g, 16.9 mmol, 98%).

5 Ejemplo 2

La síntesis de 6-(3-{4-[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona ("A2") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



g. Se disuelve éster ter-butílico del ácido 1-piperazin-N-carboxílico (0.50 g, 2.69 mmol) en DCM (10 mL), se adicionan trietilamina (0.74 mL, 5.37 mmol) y después cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (0.55 g, 2.69 mmol) a temperatura ambiente y se revuelve por otras 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con DCM (40 mL), se lava 2x con agua, la fase orgánica se secan sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora hasta secarse. La sustancia cruda seca **7** (0.95 g, 2.67 mmol, 100 %) sigue haciéndose reaccionar sin mas purificación.

h. De manera análoga a e. se extrae el compuesto **7** (0.95 g, 2.67 mmol) en HCl de 6N en 2-propanol (10 mL) y sigue revolviéndose a temperatura ambiente por 45 minutos. La sustancia cruda se evapora hasta sequedad y se seca y se usa sin purificar más. Se obtiene el compuesto **8** (0.73 g, 2.50 mmol, 94 %).

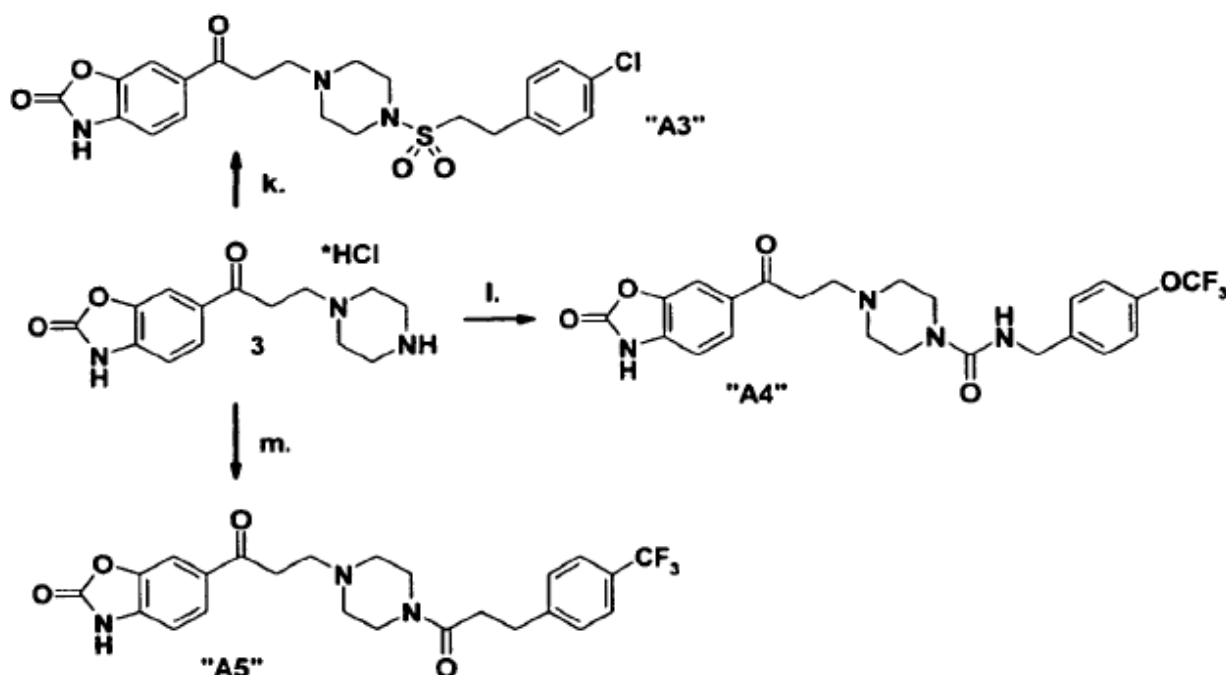
i. De manera análoga a f. se hace reaccionar el compuesto **1** (0.35 g, 1.56 mmol) en DMF (10 mL) con el compuesto **8** (0.46 g, 1.56 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (0.53 g, 6.25 mmol) a temperatura ambiente y se revuelve por dos días a temperatura ambiente. La solución de la reacción se vierte agua (50 mL) y el precipitado formado se filtra por succión, se lava con agua y se seca al vacío. Se obtiene el compuesto "A2" (0.52 g, 1.17 mmol, 75%); [M+H]⁺ 445; Rt HPLC 3.39 [min].

Procedimiento alternativo:

j. Cloruro de 4-clorofenoxiacetilo (0.50 g, 2.44 mmol) se disolvió en DMF (10 mL) y se añadió el compuesto **3** (0.76 g, 2.44 mmol) a temperatura ambiente. Siguió revolviéndose a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción se mezcló con agua (10 mL) y el precipitado formado se filtró. Éste se lavó con agua y se secó (cabina de secado al vacío). El sólido incoloro obtenido también era el compuesto "A2" (0.96 g, 2.16 mmol, 89%); ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.37-2.43 (m, 2H), 2.43-2.48 (m, 2H), 2.71 (t, 2H), 3.15-3.21 (m, 2H), 3.34-3.45 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.17 (d, 1 H), 7.30 (d, 2H), 7.83-7.88 (m, 2H), 11.72 (s(b), 1 H).

Ejemplo 3

La preparación de 6-(3-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etilsulfonil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona ("A3"), 4-trifluorometoxi-benzilamida de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico ("A4"), 6-(3-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona ("A5") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



5 **k.** El compuesto **3** (0.50 g, 1.60 mmol) se disuelve en DMF (10 mL), se adiciona trietilamina (0.49 g, 4.80 mmol) y a continuación cloruro de 2-(4-clorofenil)-etilsulfonilo (0.38 g, 1.60 mmol) a temperatura ambiente. Sigue revolviéndose por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua (30 mL) el precipitado formado se filtra. Éste se lava con agua y se seca (cabina de secado al vacío). Se obtiene el compuesto "A3" (0.62 g, 1.30 mmol, 81 %); $[M+H]^+$ 479.

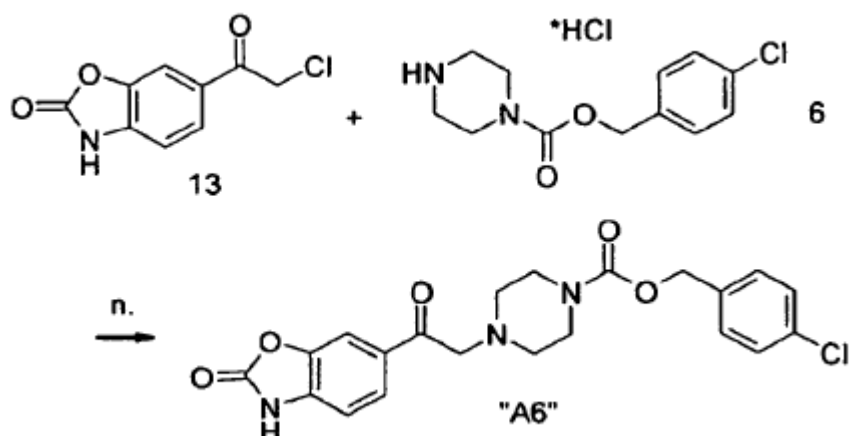
10 **l.** De manera análoga a c. se hace reaccionar 4-trifluorometoxibenzilamina (61.4 mg, 0.32 mmol) en DMF (2.5 mL) con 1,1'-carbonyldiimidazol (52.1 mg, 0.32 mmol) y el compuesto **3** (100 mg, 0.32 mmol). Sigue revolviéndose por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcla con agua (20 mL) el precipitado formado se filtra. Éste se lava con agua, se recristaliza en MeOH/acetonitrilo y se seca (cabina de secado al vacío). Se obtiene "A4" (62.0 mg, 0.13 mmol, 39%); $[M+H]^+$ 493; Rt HPLC 3.52 [min].

15 **m.** Se disuelve el compuesto **3** (0.15 g, 0.48 mmol) en acetonitrilo (10 mL) gelöst, se adiciona trietilamina (0.20 mL, 1.44 mmol) y a continuación se añade cloruro de 3-(4-trifluorometilfenil)propionilo (114 mg, 0.48 mmol) a temperatura ambiente. A 50 °C sigue revolviéndose durante 18 horas. La mezcla de reacción se mezcla con agua (50 mL) el precipitado formado se filtra. Éste se lava con agua y se seca (cabina de secado al vacío). Se obtiene "A5" (143 mg, 0.30 mmol, 63%); $[M+H]^+$ 476; Rt HPLC 3.63 [min];

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.34 (s(b), 4H), 2.63-2.71 (m, 4H), 2.90 (t, 2H), 3.13-3.20 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 4H), 7.17 (d, 1 H), 7.47 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.83-7.88 (m, 2H), 11.95 (s, 1 H).

Ejemplo 4

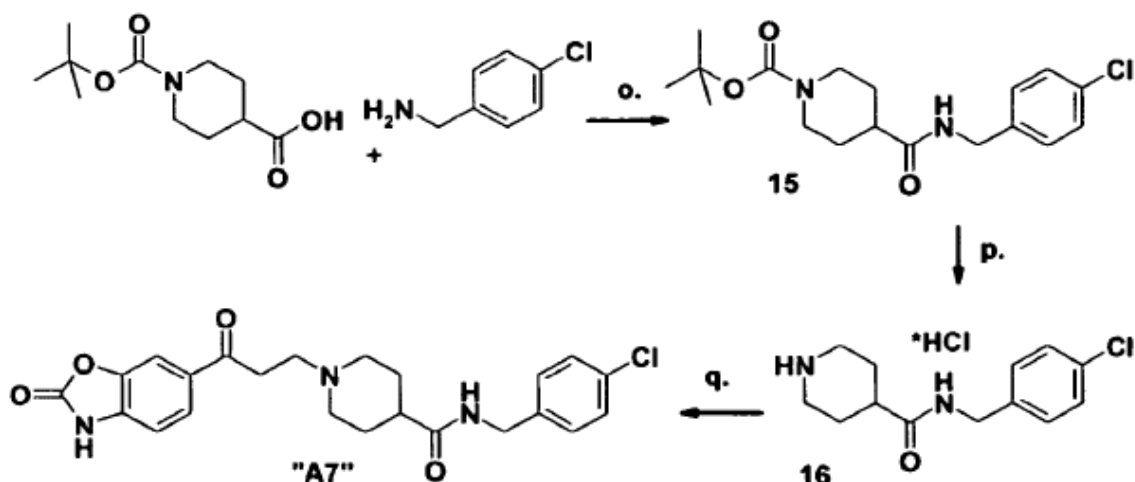
20 La preparación de éster 4-cloro-bencílico del ácido 4-[2-oxo-2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-etil]-piperazin-1-carboxílico ("A6") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



- 5 **n.** El compuesto **6** (150 mg, 0.52 mmol) se carga inicialmente en acetonitrilo I (5 mL), se adiciona trietilamina (0.21 mL, 1.55 mmol) y el compuesto **13** (116 mg, 0.55 mmol) a temperatura ambiente y se revuelve a 50 °C durante 15 horas. La solución de reacción se concentra hasta la sequedad y se separa mediante HPLC preparativa (Chromolith® prep, RP-18e, 100-25, con acetonitrilo/agua). Se obtiene el compuesto "A6" (sólido incoloro, 63 mg, 0.15 mmol, 28%); [M+H⁺] 431; Rt HPLC 3.49 [min].

Ejemplo 5

La preparación de 4-clorobencilamida del ácido 1-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperidin-4-carboxílico ("A7") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema

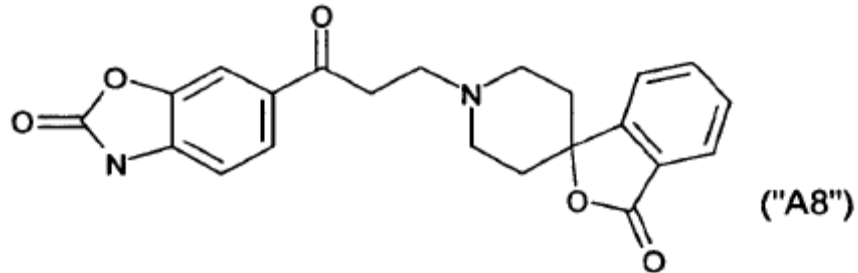


- 10 **o.** Se cargan inicialmente 4-clorobenzilamin (0.27 mL, 2.18 mmol) y ácido N-boc-isonipecotínico (0.50 g, 2.18 mmol) en DMF (10 mL), se adicionan N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato (0.42 g, 2.18 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0.29 g, 2.18 mmol) a temperatura ambiente y se revuelve por 15 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se vierte agua y el precipitado formado se filtra. Este se lava con agua y se seca (cabina de secado al vacío). El producto incoloro obtenido se hizo reaccionar sin purificar más (sólido incoloro **15**, 0.68 g, 1.92 mmol, 88%).
- 15 **p.** El compuesto **15** (0.68 g, 2.18 mmol) se extrae en HCl de 6N en 2-propanol (10 mL) y sigue revolviéndose por una hora a temperatura ambiente la solución de reacción se concentra hasta sequedad. El residuo se tritura con acetato de etilo/éster dietílico, se filtra y se seca. Se obtiene el sólido incoloro **16** (0.48 g, 1.68 mmol, 87 %).
- 20 **q.** Se carga inicialmente el compuesto **1** (100 mg, 0.44 mmol) en DMF (5 mL) y se adiciona el compuesto **16** (128 mg, 0.44 mmol) y a continuación hidrogenocarbonato de sodio (149 mg, 1.77 mmol) a temperatura ambiente. Sigue revolviéndose por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte agua y el precipitado formado se filtra. Este se lava con agua y se seca (cabina de secado al vacío). El residuo se tritura con acetato de

etilo/éter dietílico, se filtra de nuevo y se seca. Se obtiene el compuesto "A7" (112 mg, 0.25 mmol, 58%); $[M+H]^+$ 443; Rt HPLC 3.15 [min].

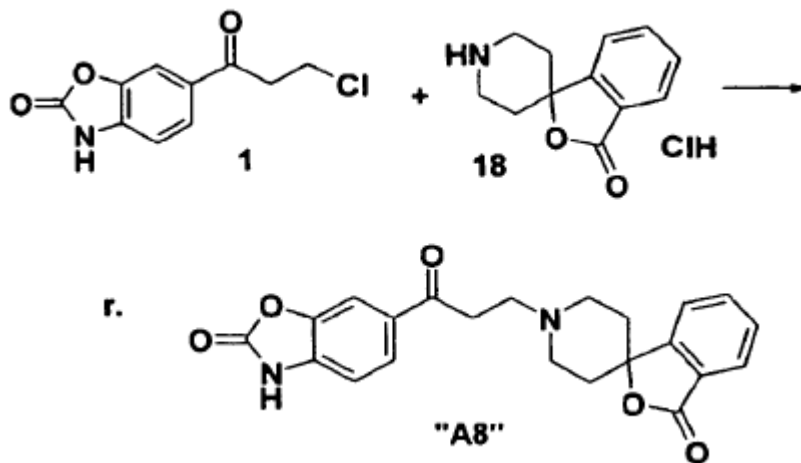
Ejemplo 6

La preparación de



5

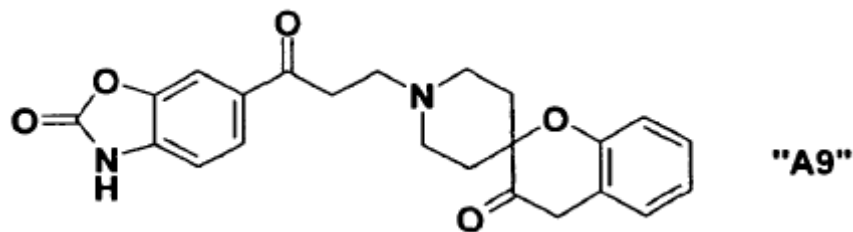
Se efectúa de manera análoga al siguiente esquema



10

r. El compuesto **1** (200 mg, 0.89 mmol) se cargan inicialmente en DCM (7.5 mL), se adiciona el compuesto **18** (212 g, 0.89 mmol) y trietilamina (0.49 mL, 3.54 mmol) a temperatura ambiente y se revuelve por 18 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se evapora hasta la sequedad, se mezcla con MeOH, se trata por dos minutos en un baño de ultrasonido, se filtra y se seca el residuo al vacío. Se obtienen "A8" (209 mg, 0.53 mmol, 60%); $[M+H]^+$ 393; Rt HPLC 2.72 [min].

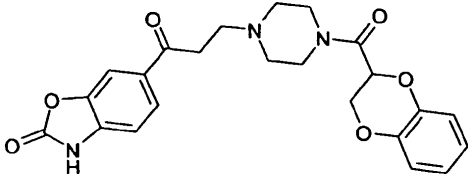
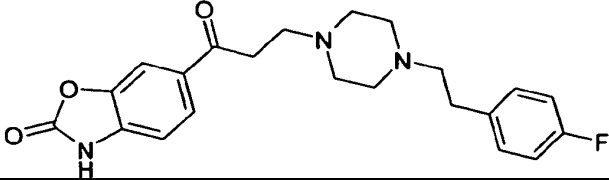
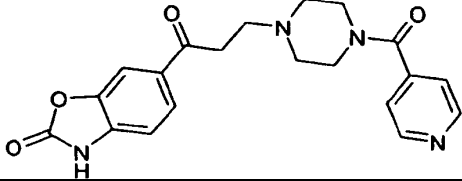
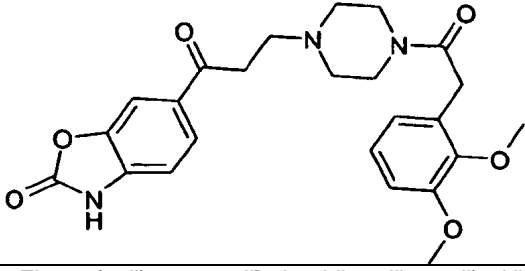
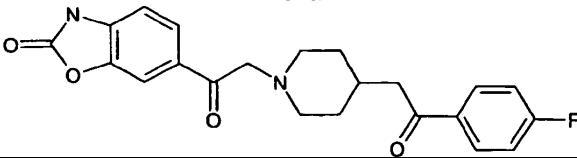
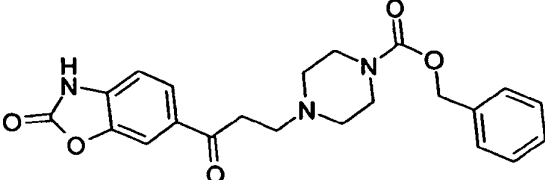
De manera análoga se obtienen el compuesto "A9"

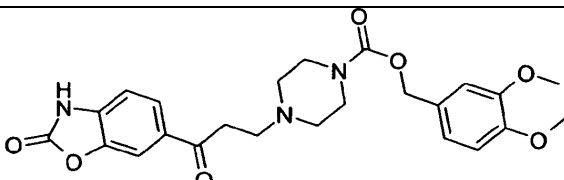
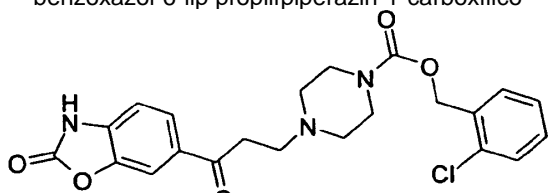
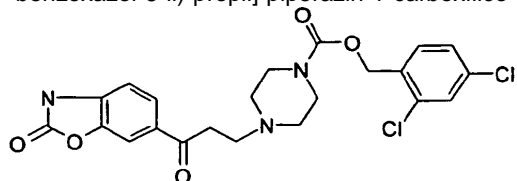
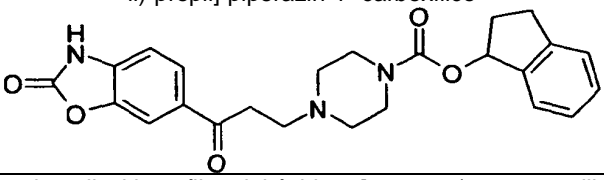
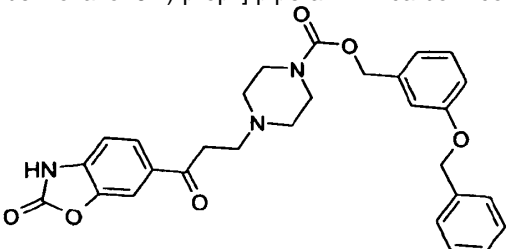


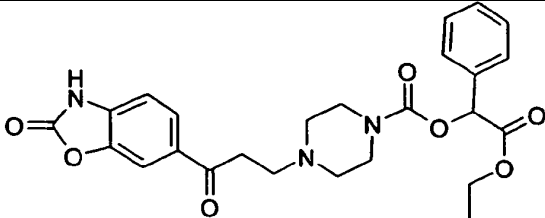
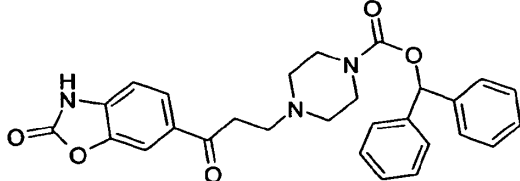
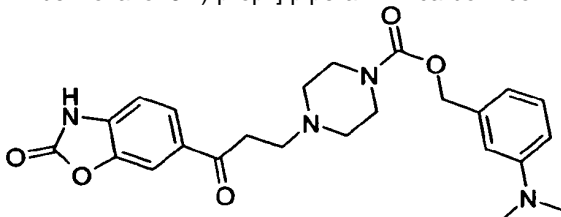
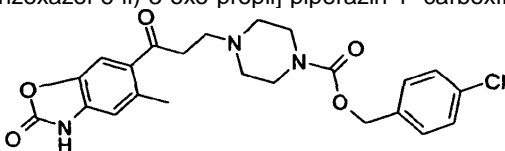
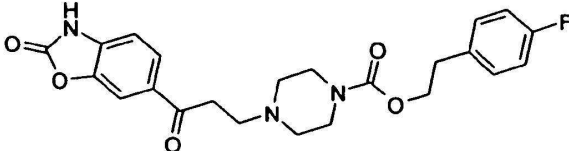
15

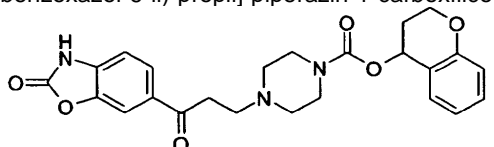
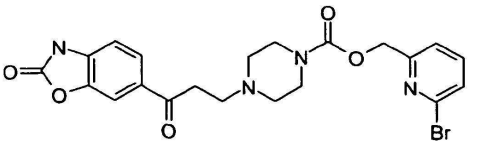
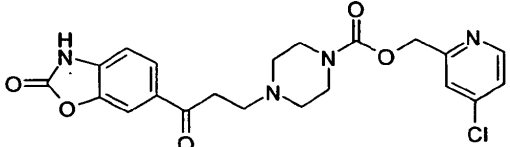
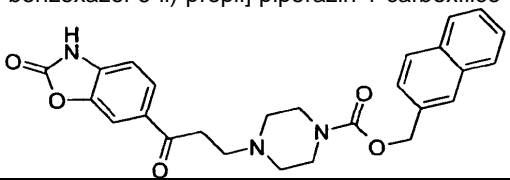
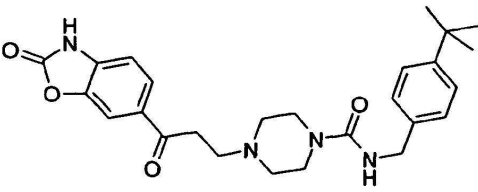
$[M+H]^+$ 407.

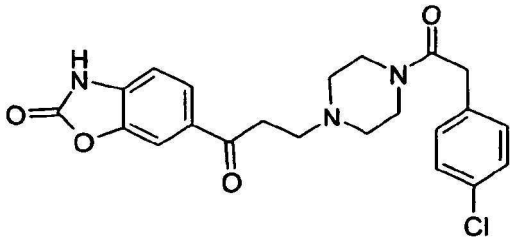
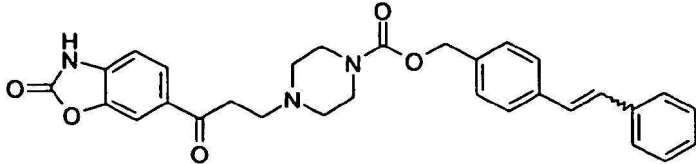
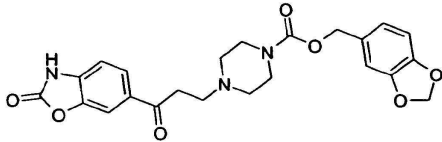
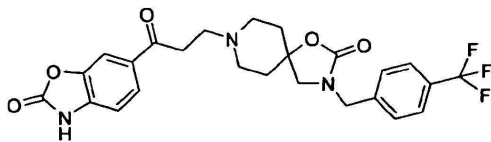
De manera análoga a los ejemplos anteriores se obtienen los siguientes compuestos

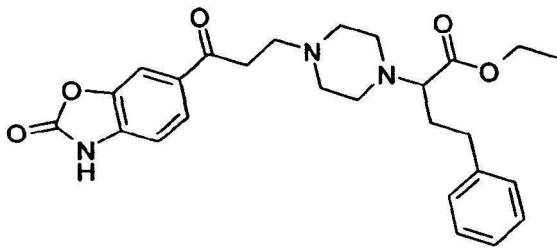
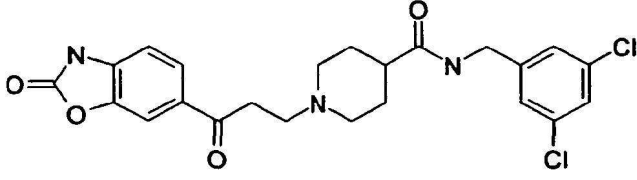
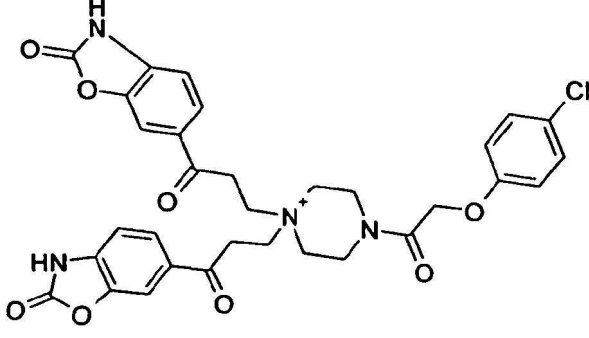
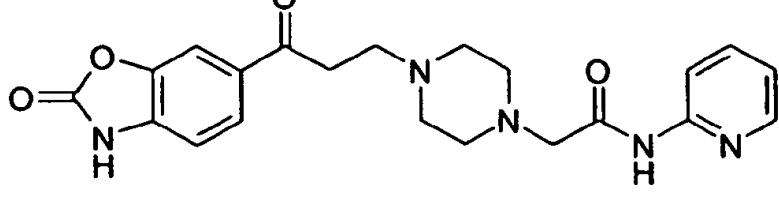
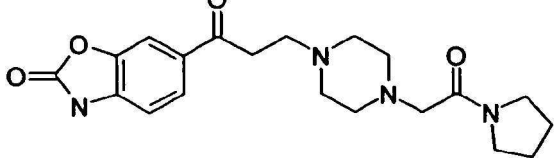
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) Método
"A10"	6-(3-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-carbonil)-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona	438	3.07
			
"A11"	6-(3-[4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona	398	
			
"A12"	6-(3-[4-(Piridin-4-carbonil)-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona	381	
			
"A13"	6-(3-[4-[2-(2,3-Dimetoxi-fenil)-acetil]-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona	454	
			
"A14"	6-(2-[4-[2-(4-Fluoro-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-1-il]-acetil)-3H-benzoxazol-2-ona	397	
			
"A19"	Éster bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	410	3.09
			
"A20"	Éster 3,4-dimetoxi-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	470	2.77

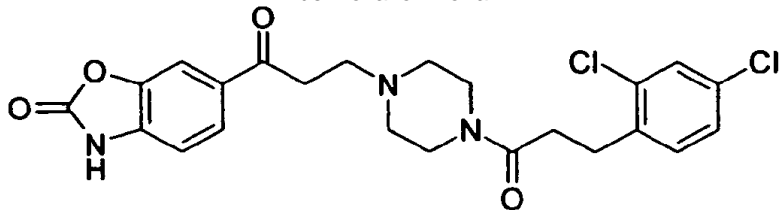
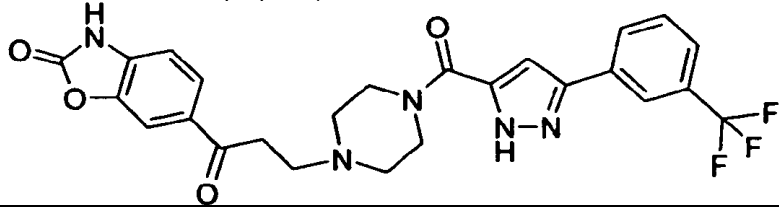
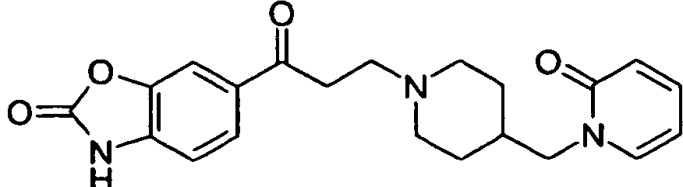
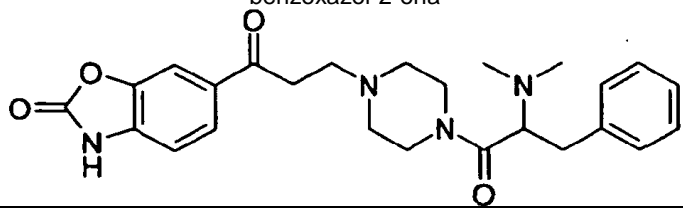
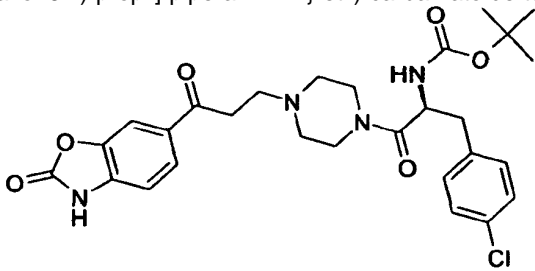
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) Método
			
"A21"	Éster 2-cloro-bencílico del ácido 4-[3-Oxa-3-(2-oxa-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)propil]piperazin-1-carboxílico	445	3.41
			
"A22"	Éster 2,4-dicloro-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	479	3.81
			
"A23"	Éster ter.-butil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	467	4.21
"A24"	Éster 4-metil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	424	3.47
"A25"	Éster 4-etil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	438	3.76
"A26"	Éster 3,4-dimetil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	438	3.65
"A27"	Éster 4-cloro-2-metil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	459	3.73
"A29"	Éster de indan-1-ilo del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	436	3.49
			
"A30"	Éster 3-benziloxi bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	517	4.16
			
"A31"	Éster etoxicarbonil-fenil-metílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	483	3.57

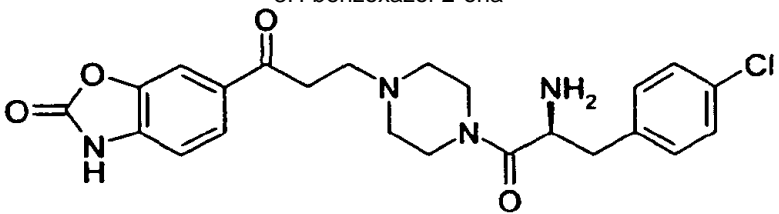
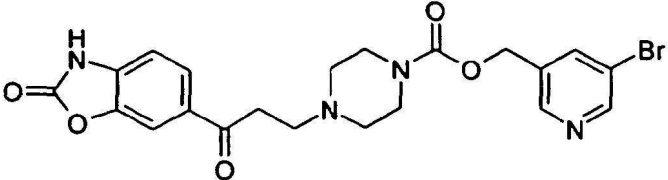
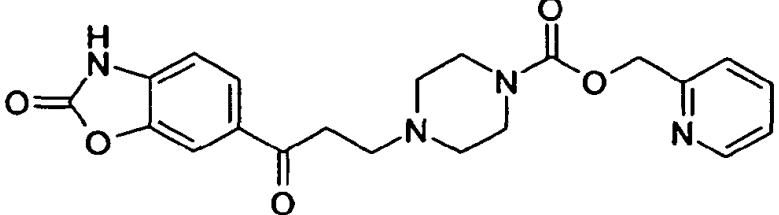
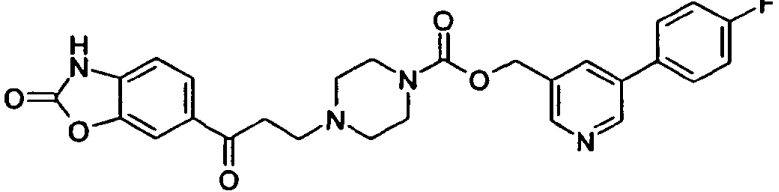
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) Método
			
"A32"	Éster benzhidrónico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	487	3.97
			
"A33"	Éster 3-metoxi-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	440	3.23
"A34"	Éster 2-metoxi-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	440	3.25
"A35"	Éster 1-(4-fluorfenil)-etílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	442	3.49
"A36"	Éster 3-dimetilamino-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	454	2.75
			
"A37"	Éster 4-butoxi-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	483	4.24
"A38"	Éster 4-metoxi-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	440	3.17
"A39"	Éster 4-metoxicarbonil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	468	3.12
"A40"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	511	4.11
"A41"	Éster 4-isopropil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	453	4.05
"A43"	Éster 4-cloro-bencílico del ácido 4-[3-(5-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-3-oxo-propil]-piperazin-1-carboxílico	459	3.71
			
"A45"	Éster 3,4-dicloro-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	479	3.84
"A46"	Éster 2-(4-fluoro-fenil)-etílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	442	3.44
			

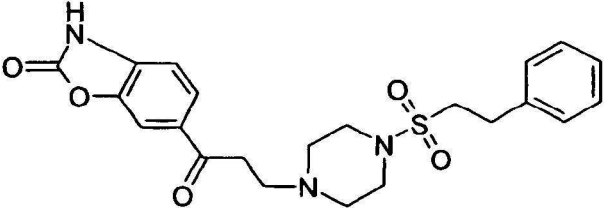
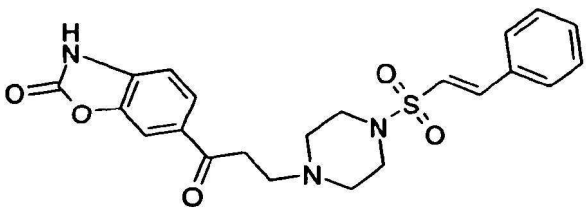
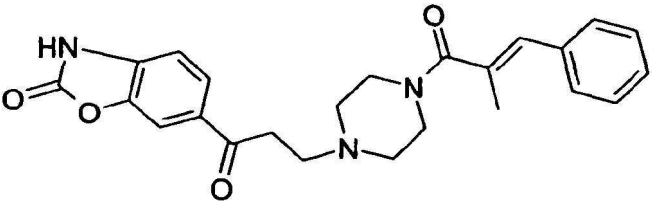
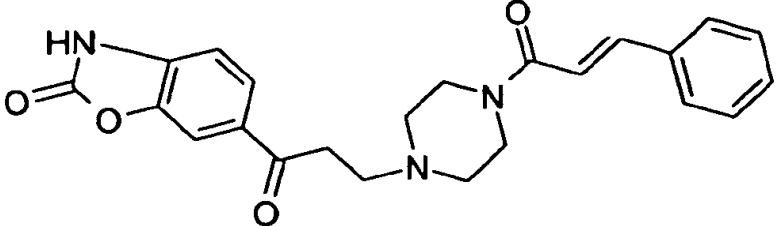
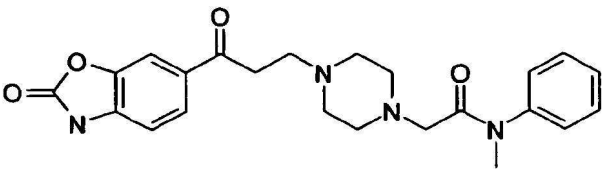
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) Método
"A47"	Éster de croman-4-ilo del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico 	452	3.36
"A48"	Éster 3-cloro-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	445	3.55
"A49"	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	479	3.92
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.38-2.45 (m, 4H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.13-3.21 (m, 2H), 3.28-3.42 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.82-7.88 (m, 2H)			
"A50"	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	478	3.79
"A51"	Éster 2-fluoro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	496	3.76
"A52"	Éster 6-brom-piridin-2-ilmetílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico 	489, 491	2.8
"A53"	Éster 2-fluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	496	3.84
"A54"	Éster 4-cloro-piridin-2-ilmetílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico 	446	2.11
"A55"	Éster 4-fluoro-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	428	3.17
"A56"	Éster 4-metil-3-nitro-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	469	3.52
"A57"	Éster naftalin-2-ilmetílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico 	460	3.76
"A58"	4-ter.-butil-bencilamida del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico 	466	3.79
"A59"	4-Cloro-3-trifluorometil-bencilamida del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	512	3.65

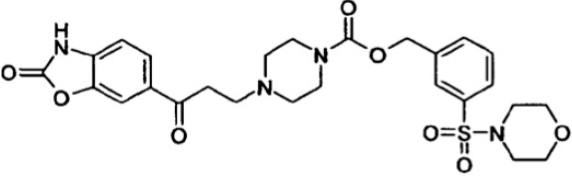
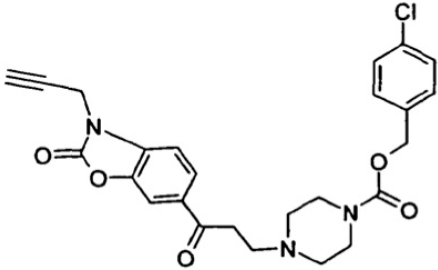
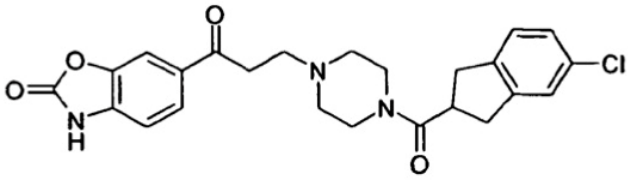
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) Método
"A60"	4-Cian-bencilamida del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	434	2.21
"A61"	Éster 2-(4-bromfenil)-etílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	502, 504	3.73
"A62"	Éster de indan-2-ilo del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	436	3.47
"A63"	Éster 2-(4-metoxifenil)-etílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	454	3.33
"A64"	Éster fenetílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	424	3.28
"A65"	6-(3-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-acetil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona	429	3.17
			
"A67"	Éster 4-estiril-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	513	4.32
			
"A68"	Éster 4-acetilamino-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	467	1.73
"A69"	4-Cloro-bencilamida del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	444	2.91
"A70"	Éster 4-metilsulfanil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	457	3.65
"A71"	Éster benzo[1,3]dioxol-5-ilmetílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	454	3.12
			
"A72"	Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	494	3.95
"A74"	8-[3-Oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-3-(4-trifluorometil-bencil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona	504	3.68
			
"A75"	2-{4-[3-Oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-il}-4-fenil-butirato de etilo	467	4.08

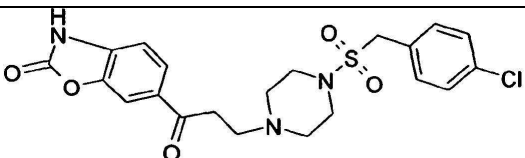
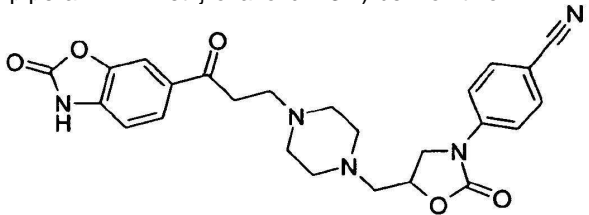
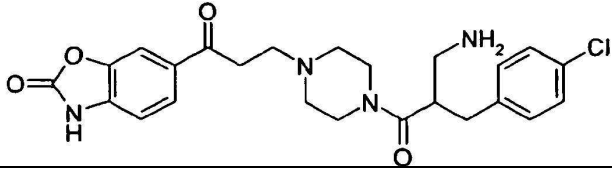
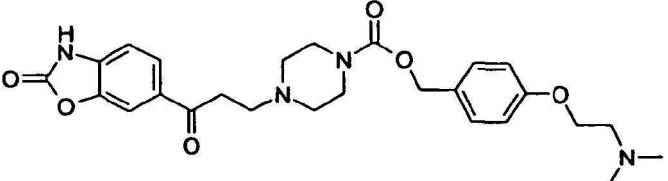
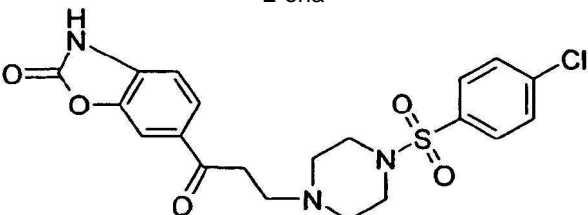
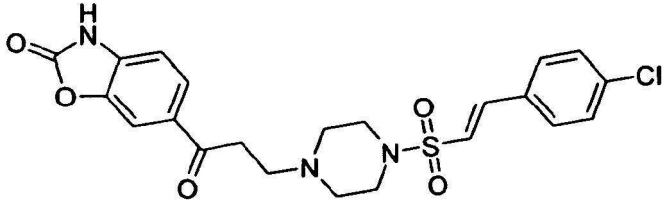
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) Método
			
"A76"	3,5-Dicloro-bencil)-1-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperidin-4-carboxamida		
		477	
*H-NMR (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1.51-1.62 (m, 2H), 1.65-1.74 (m, 2H), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.13-2.22 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.12-3.21 (m, 2H), 4.25 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.78-7.86 (m, 2H), 8.34 (t, 1H).			
"A77"	4-[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-1,1-bis-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-io		
		635	
"A78"	2-{4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-il}-N-piridin-2-il-acetamida	410	
			
"A79"	6-{3-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona		
		387	

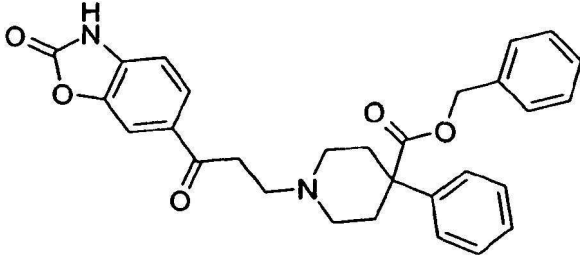
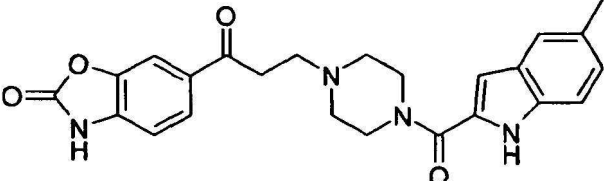
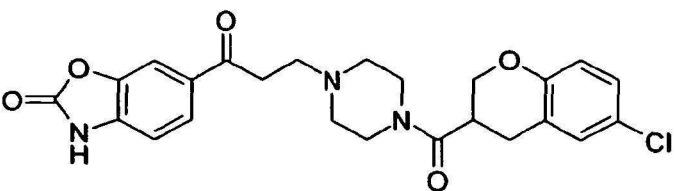
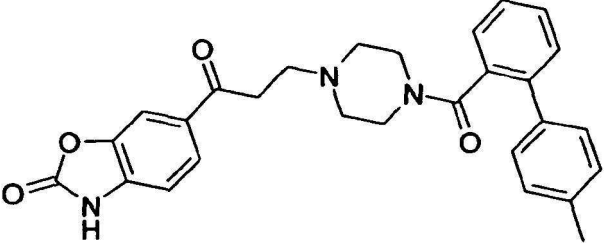
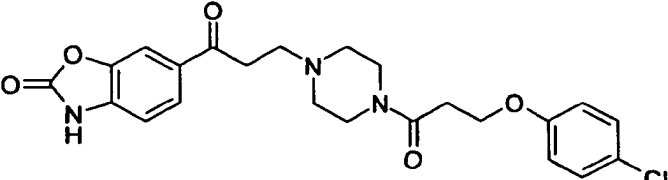
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) Método
"A80"	6-(3-{4-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-propionil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona 	477	
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.32-2.39 (m, 4H), 2.60 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.35-3.46 (m, 4H), 7.17 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.83-7.87 (m, 2H), 11.75 (s, 1H).			
"A81"	6-(3-{4-[5-(3-Trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona 	514	
"A82"	6-(3-[4-(2-Oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-piperidin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona 	382	
"A83"	6-(3-[4-(2-Dimetilamino-3-fenil-propionil)-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona 	452	
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 2.27 (s, 6H), 2.30-2.37 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.73-2.80 (m, 1H), 2.97-3.03 (m, 3H), 3.11 (t, 2H), 3.34-3.43 (m, 4H), 5.82 (s(b), 1H), 7.11-7.26 (m, 6H), 7.80-7.84 (m, 2H), 11.25 (s, 1H).			
"A84"	((S)-1-(4-Cloro-bencil)-2-oxo-2-[4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-il]-etil)-carbamato de ter.-butilo 	558	

Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) Método
"A85"	6-(3-(4-[(S)-2-Amino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-piperazin-1-il)-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona 	458	
"A86"	Éster 5-brom-piridin-3-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico 	489,491	
"A87"	Éster piridin-2-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico 	411	
"A88"	Éster 5-(4-fluorfenil)-piridin-3-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico 	506	
"A89"	Éster piridin-3-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	411	
"A90"	Éster 6-cloro-piridin-3-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	446	
"A91"	Éster 2-cloro-piridin-4-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	446	
"A92"	3,5-dicloro-bencil-4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxamida	478	
"A93"	Éster 2-trifluorometoxi-bencilico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	494	
"A94"	Éster 3,4,5-trimetoxi-bencilico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	501	
"A95"	Éster 3-trifluorometilsulfanil -bencilico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	510	
"A96"	Éster furan-2-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	400	

Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) Método
"A97"	6-{3-[4-(2-Fenil-etilsulfonil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona 	445	
"A98"	6-{3-[4-((E)-2-Fenil-etensulfonil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona 	443	
"A99"	6-{3-[4-((E)-2-Metil-3-fenil-acriloil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona 	420	
"A100"	6-(3-[4-((E)-3-Fenil-acriloil)]-piperazin-1-il)-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona 	406	
"A101"	N-Metil-2-{4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-il}-N-fenil-acetamida 	423	
"A102"	Éster 3,5-bis-trifluormetil-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	546	
"A103"	Éster 3-cloro-5-trifluormetil-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	513	
"A104"	Éster 3,5-dimetoxi-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	470	

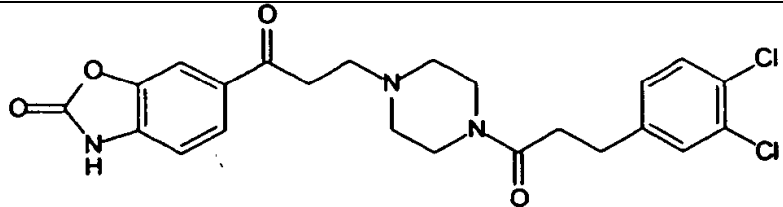
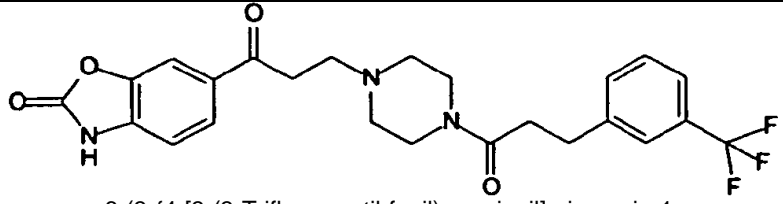
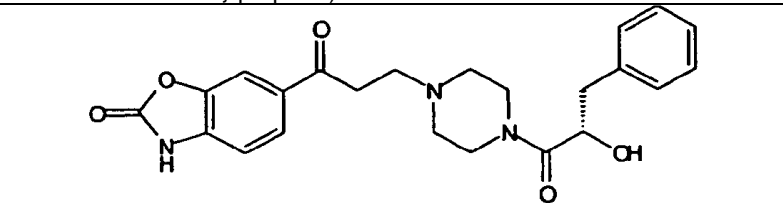
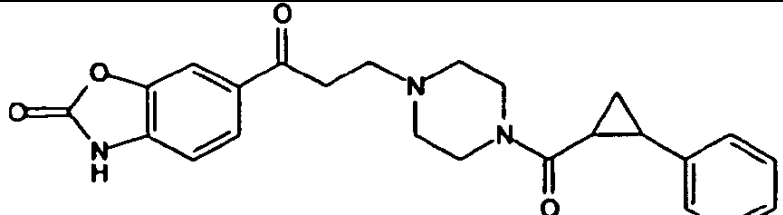
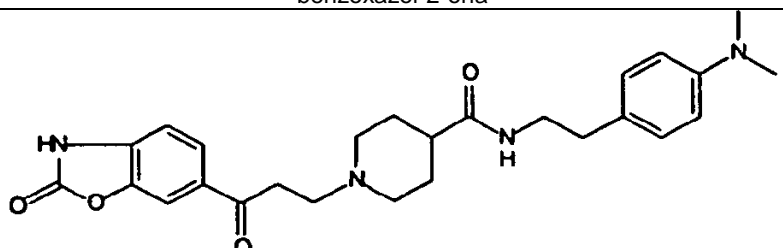
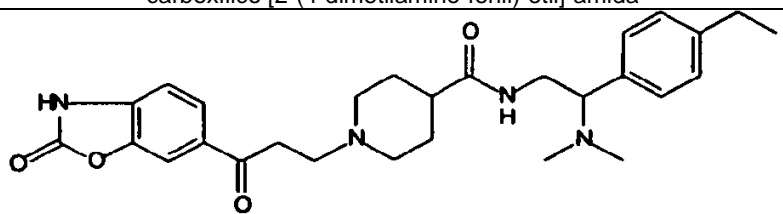
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) Método
"A105"	Éster 3,5-dimetil-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	438	
"A106"	Éster 3,5-dibrom-2-trifluorometoxi-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	565, 567, 569	
"A107"	Éster 3-fluoro-5-trifluorometil-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	496	
"A108"	Éster 3-cloro-5-fluoro-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	463	
"A109"	Éster 3-trifluorometil-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	478	
"A110"	Éster 3,5-difluoro-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	446	
"A111"	Éster 2-fluoro-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	428	
"A112"	Éster 3-(morfolin-4-sulfonil)-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	560	
			
"A113"	Éster 4-ciano-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	435	
"A114"	Éster 4-cloro-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-3-prop-2-ynil-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	483	
			
"A115"	6-{3-[4-(5-Cloro-indan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona	455	
			
"A116"	6-{3-[4-(4-Cloro-fenilmetansulfonil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona		

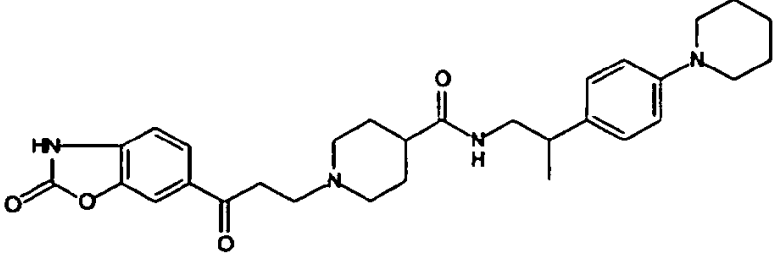
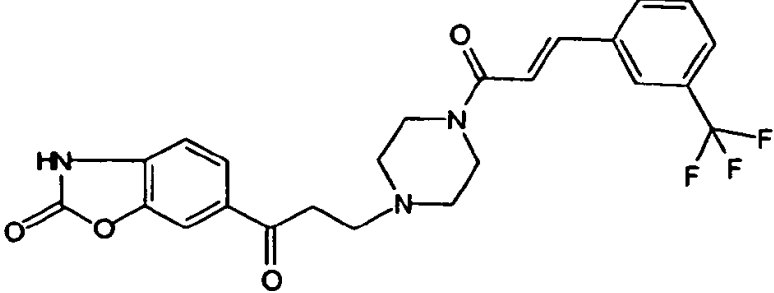
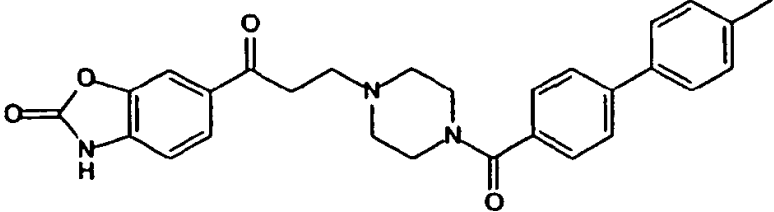
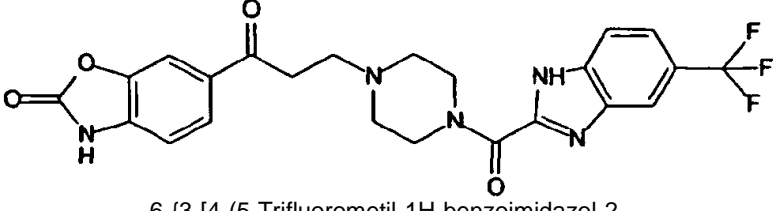
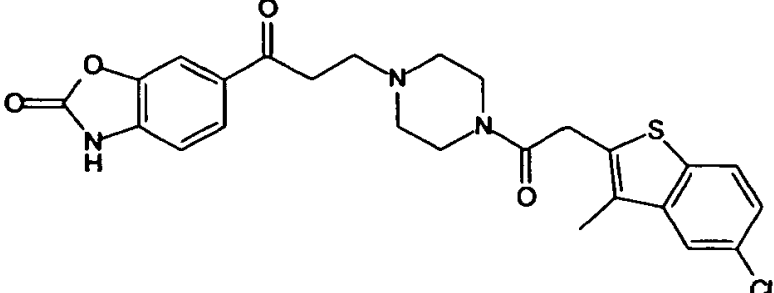
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) Método
		465	
"A117"	4-(2-oxo-5-{4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-ilmetil}-oxazolidin-3-il)-benzocitrilo 	476	
"A118"	6-(3-{4-[2-Aminometil-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona 	472	
"A119"	Éster 4-(2-dimetilamino-etoxi)-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico 	498	
"A120"	Éster 2,4,6-trimetil-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	453	
"A121"	6-(3-[4-(4-Cloro-benzosulfonil)-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona 	451	
"A122"	6-(3-{4-[(E)-2-(4-Cloro-fenil)-etensulfonil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona 	477	
"A123"	Éster bencílico de ácido 1-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-4-fenil-piperidin-4-carboxílico	486	

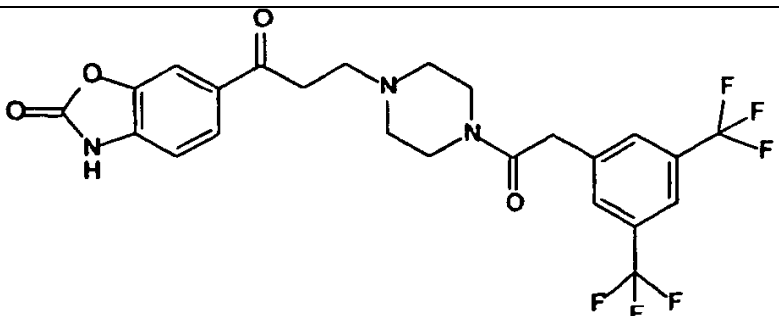
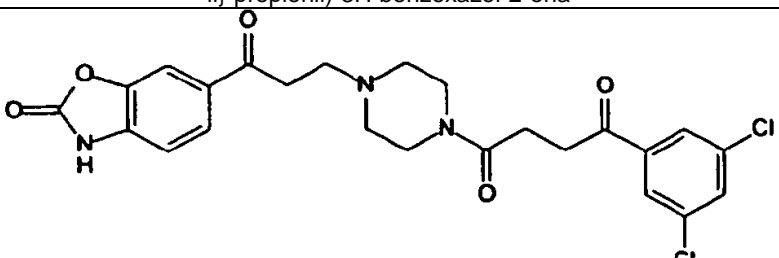
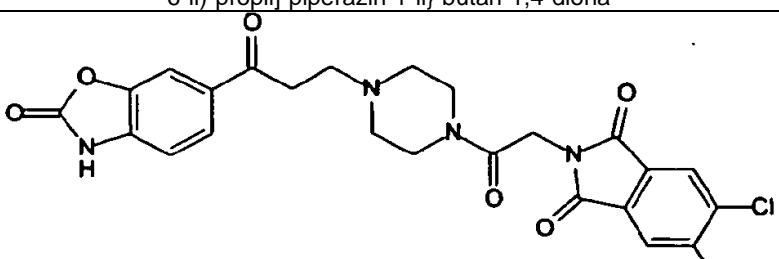
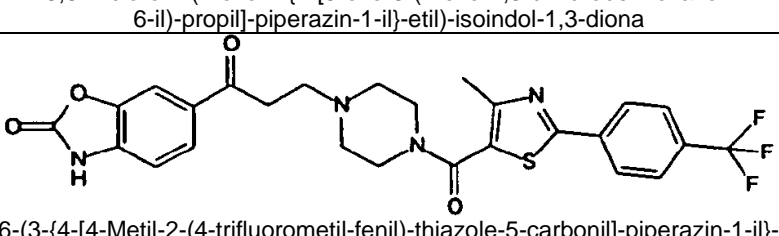
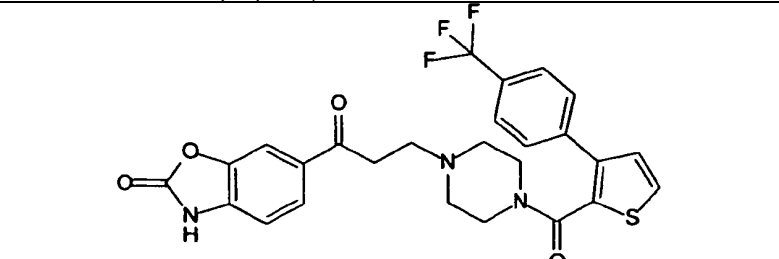
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) Método
			
"A124"	Éster 3-ciano-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico	435	
"A125"	6-(3-[4-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-acetil]-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona	430	
"A126"	6-{3-[4-(5-Metil-1H-indol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona	433	
			
"A127"	6-(3-[4-(5-Cloro-1 H-indol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona	454	
"A128"	6-(3-[4-(6-Cloro-chroman-3-carbonil)-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona		
		471	
"A129"	6-(3-[4-(4'-Metil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona		
		471	
"A130"	6-(3-[4-[3-(4-Cloro-fenoxi)-propionil]-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona	459	
			

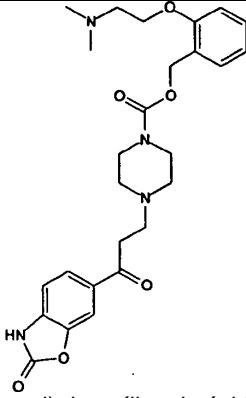
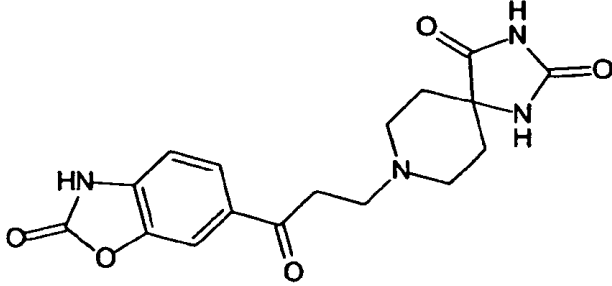
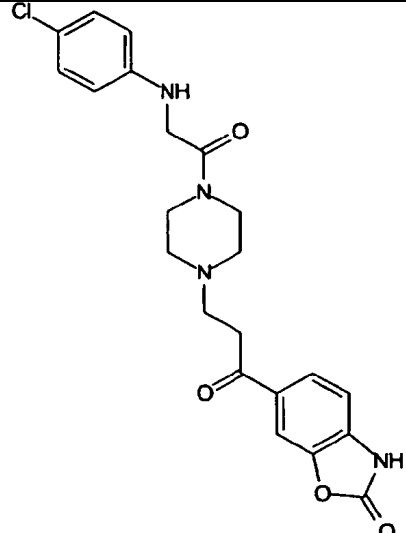
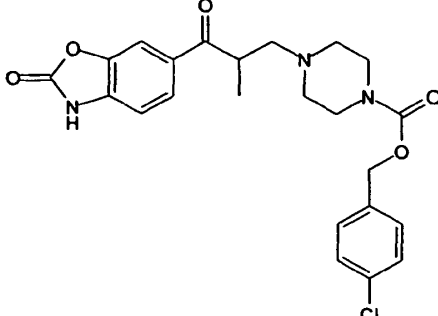
ES 2 429 843 T3

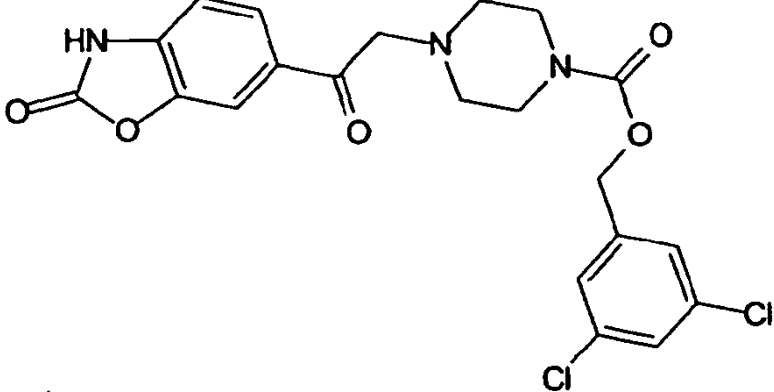
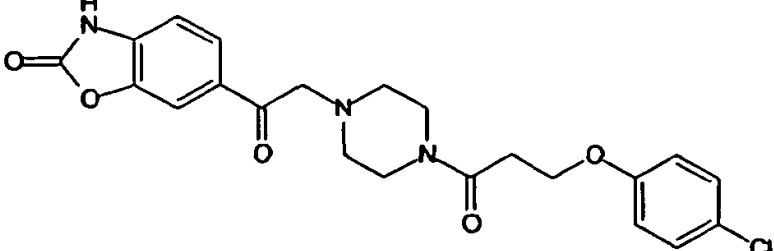
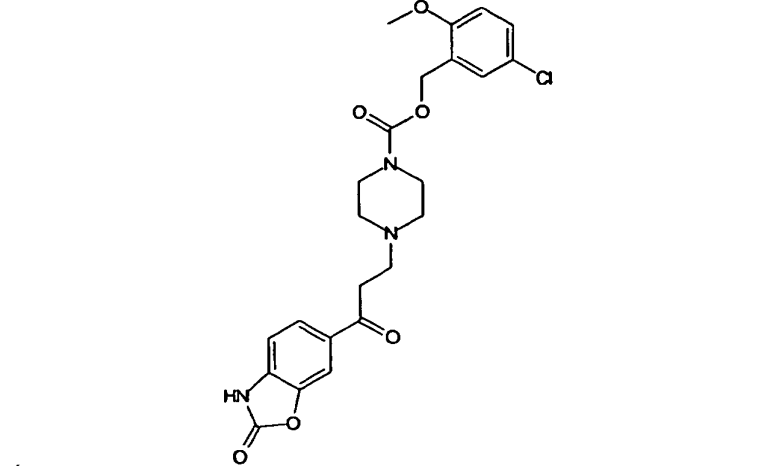
Los siguientes compuestos pueden prepararse por medio de métodos conocidos por el especialista. Preferentemente, se preparan de acuerdo con los métodos de síntesis de los ejemplos 1 a 6 que los compuestos previamente mencionados

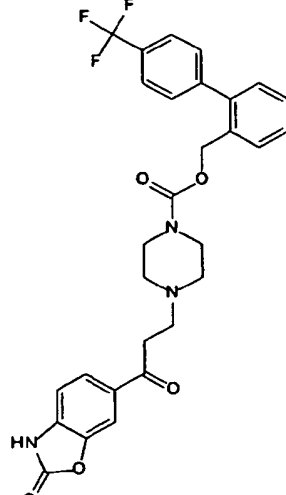
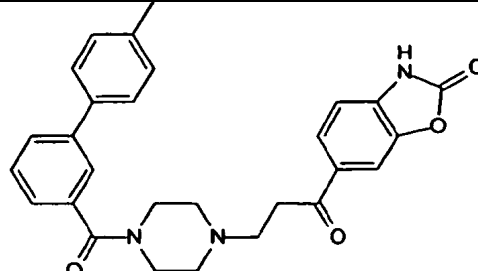
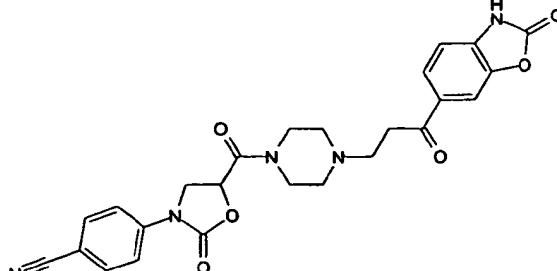
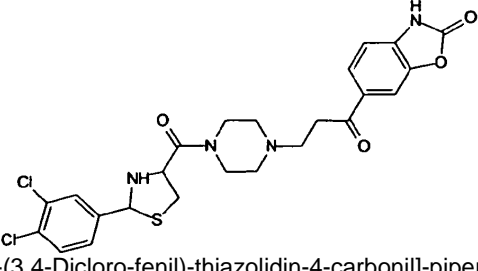
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) método
"B1"	 <p>6-(3-(4-(3-(3,4-Dicloro-fenil)-propionil)-piperazin-1-il)-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	477	3,55
"B2"	 <p>6-(3-(4-(3-(3-Trifluorometil-fenil)-propionil)-piperazin-1-il)-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	476	3,36
"B3"	 <p>6-(3-(4-((S)-2-Hidroxi-3-fenil-propionil)-piperazin-1-il)-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	424	2,43
"B4"	 <p>6-(3-(4-(2-Fenil-ciclopropanecarbonil)-piperazin-1-il)-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	420	3,15
"B5"	 <p>1-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperidin-4-carboxílico [2-(4-dimetilamino-fenil)-etil]-amida</p>	466	1,15
"B6"	 <p>1-[3-Oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperidin-4-</p>	494	2,85

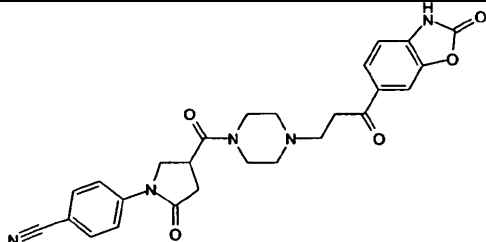
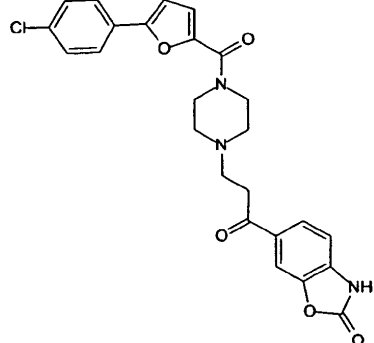
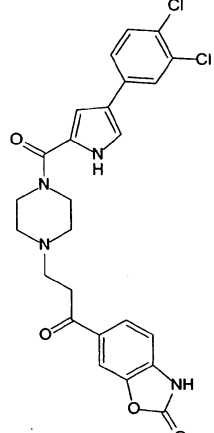
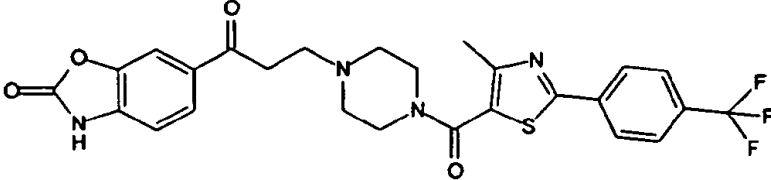
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) método
	<p>carboxílico [2-dimetilamino-2-(4-etil-fenil)-etil]-amida</p>		
"B7"	 <p>1-[3-Oxo-3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperidin-4-carboxílico [2-(4-piperidin-1-il-fenil)-propil]-amida</p>	520	1,49
"B8"	 <p>6-(3-{4-[(E)-3-(3-Trifluorometil-fenil)-acrilol]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	474	2,36
"B9"	 <p>6-(3-[4-(4'-Metil-bifenil-4-carbonil)-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	471	3.68
"B10"	 <p>6-(3-[4-(5-Trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	488	3.28
"B11"	 <p>6-(3-[4-[2-(5-Cloro-3-metil-benzo[b]thiofen-2-il)-acetil]-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	499	3.73

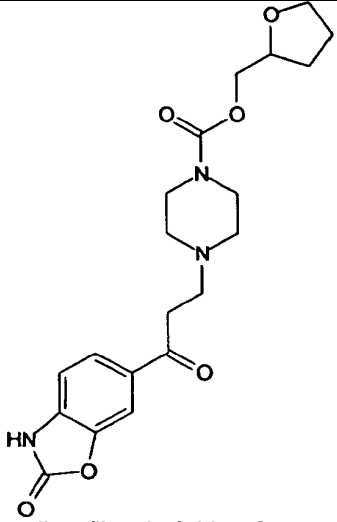
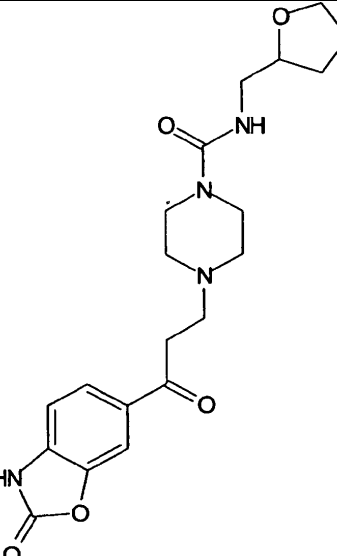
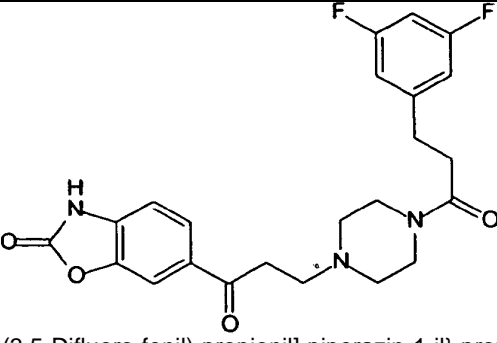
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) método
"B12"	 <p>6-(3-(4-(2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperazin-1-il)-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	530	3.68
"B13"	 <p>1-(3,5-Dicloro-fenil)-4-(4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-il)-butan-1,4-diona</p>	505	3.52
"B14"	 <p>5,6-Dicloro-2-(2-oxo-2-(4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-il)-etil)-isoindol-1,3-diona</p>	532	3.47
"B15"	 <p>6-(3-(4-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-thiazole-5-carbonil]-piperazin-1-il)-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	546	3.73
"B16"	 <p>6-(3-(4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-thiofen-2-carbonil]-piperazin-1-il)-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	531	3.57

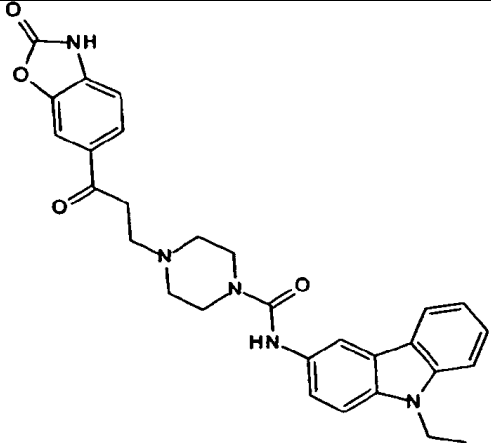
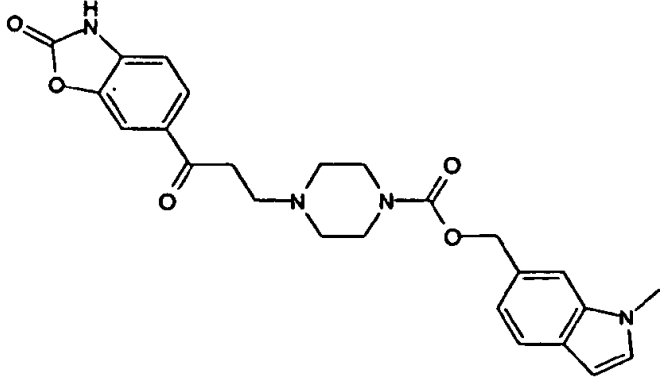
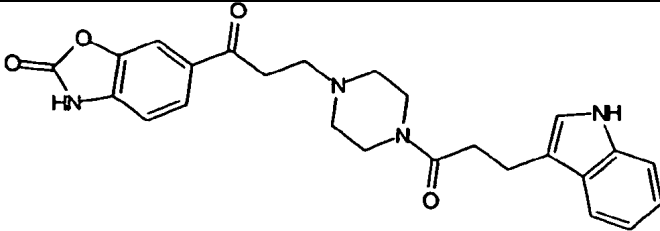
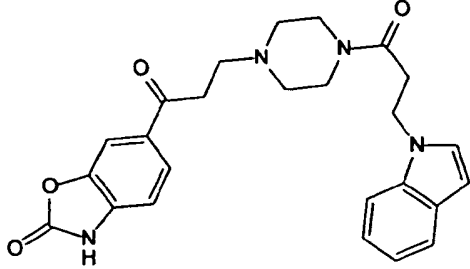
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) método
"B17"	 <p>Éster 2-(2-dimetilaminoetoxy)-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>	498	2.80
"B18"	 <p>8-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-1,3,8-triazaspiro[4.5]decane-2,4-diona</p>	359	3.63
"B19"	 <p>6-(3-[4-[2-(4-Cloro-fenilamino)-acetil]-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	444	3.23
"B20"		459	3..39

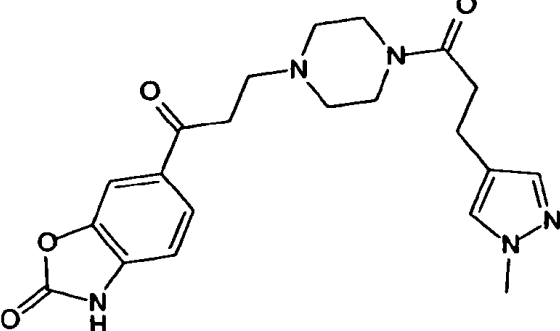
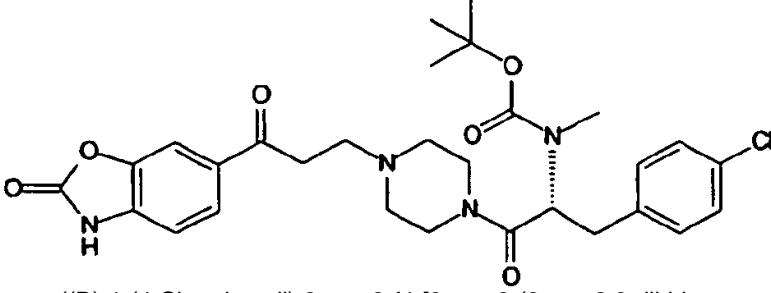
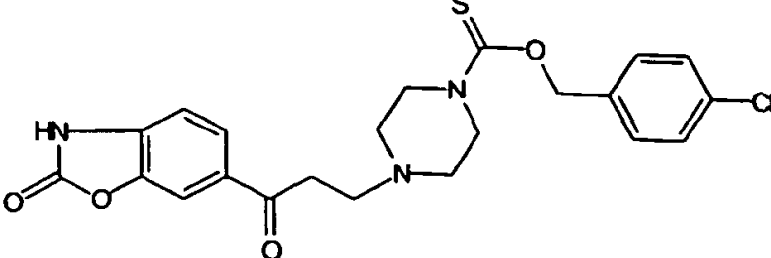
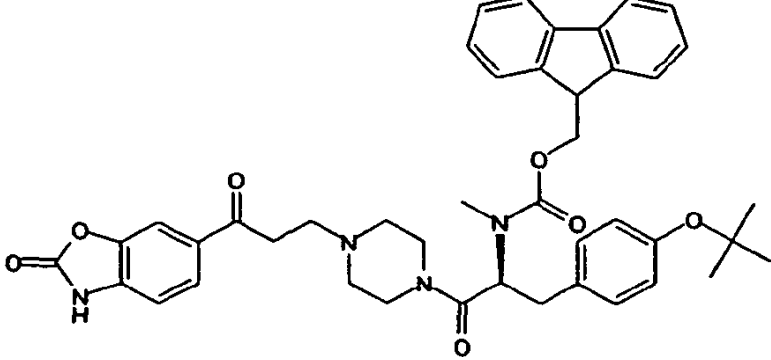
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) método
	Éster 4-cloro-bencílico de ácido 4-[2-Metil-3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico		
"B21"	 <p>Éster 3,5-dicloro-bencílico de ácido 4-[2-oxo-2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-etil]-piperazin-1-carboxílico</p>	465	3,60
"B22"	 <p>6-(2-(4-[3-(4-Cloro-fenoxi)-propionil]-piperazin-1-il)-acetil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	445	3,20
"B23"	 <p>Éster 5-cloro-2-metoxi-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>	475	3,41

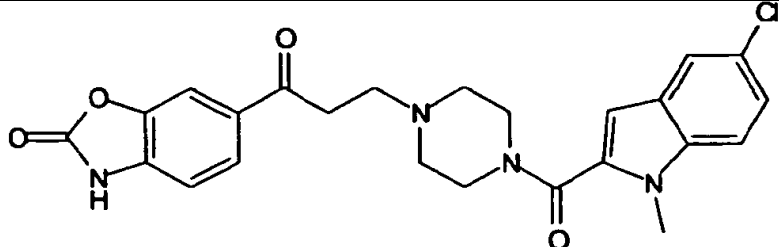
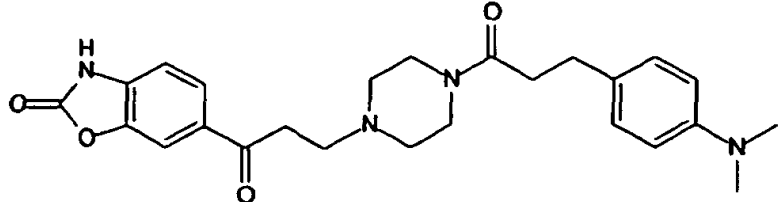
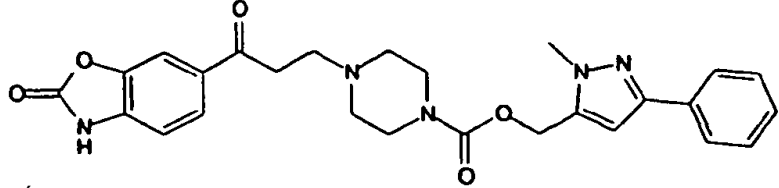
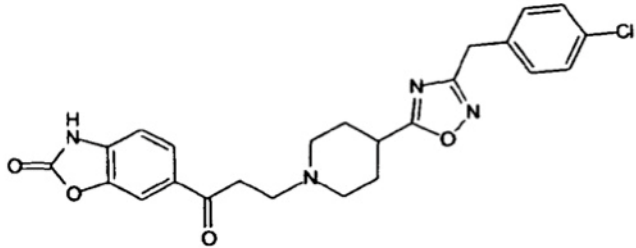
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) método
"B24"	 <p data-bbox="406 884 1165 929">Éster 4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>	555	4,24
"B25"	 <p data-bbox="454 1220 1125 1265">6-{3-[4-(4'-Metil-bifenil-3-carbonil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona</p>	471	3,49
"B26"	 <p data-bbox="438 1556 1141 1601">4-(2-oxo-5-{4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carbonil}-oxazolidin-3-il)-benzonitrilo</p>	490	2,77
"B27"	 <p data-bbox="438 1870 1141 1915">6-(3-[4-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-thiazolidin-4-carbonil]-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	536	3,41

Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) método
"B28"	 <p data-bbox="438 622 1141 674">4-(2-oxo-4-(4-(3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propil)-piperazin-1-carbonil)-pirrolidin-1-il)-benzonitrilo</p>	489	2,77
"B29"	 <p data-bbox="411 1025 1165 1077">6-(3-(4-[5-(4-Cloro-fenil)-furan-2-carbonil]-piperazin-1-il)-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	481	3,52
"B30"	 <p data-bbox="395 1525 1181 1574">6-(3-(4-[4-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-pirrol-2-carbonil]-piperazin-1-il)-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	514	3,76
"B31"	 <p data-bbox="395 1765 1181 1809">6-(3-(4-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-thiazole-5-carbonil]-piperazin-1-il)-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	546	3,71

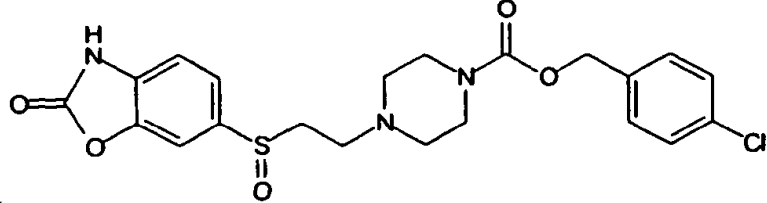
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) método
"B32"	 <p>Éster tetrahidrofuran-2-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>	404	1,52
"B33"	 <p>N-(Tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxamida</p>	403	1,28
"B34"	 <p>6-(3-{4-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-propionil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	444	3,20

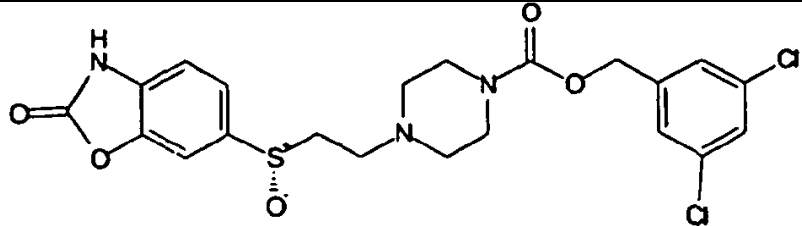
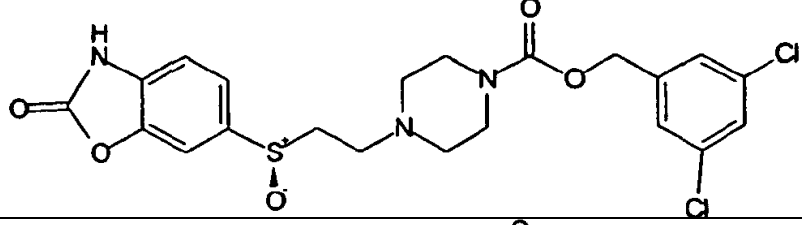
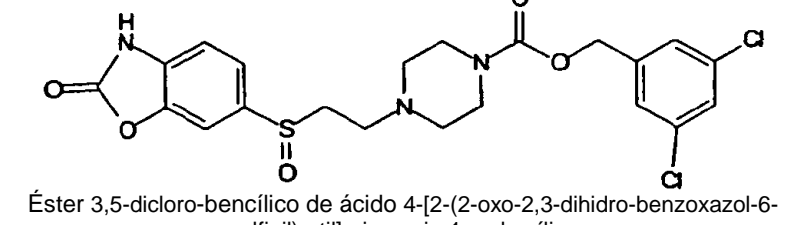
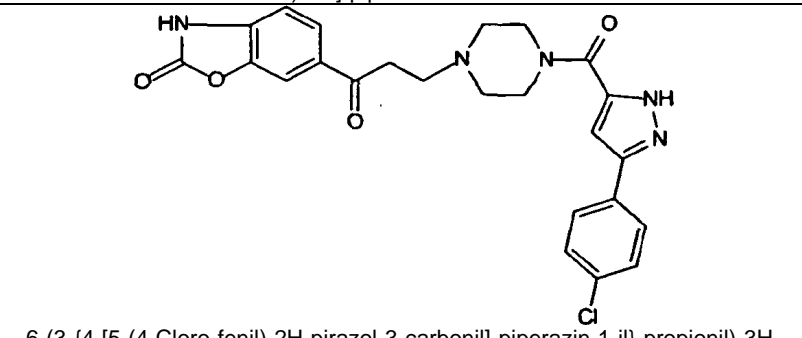
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) método
"B35"	 <p data-bbox="395 817 1182 875">N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxiamida</p>	513	3,57
"B36"	 <p data-bbox="395 1249 1182 1305">Éster 1-metil-1H-indol-6-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>	464	3,33
"B37"	 <p data-bbox="395 1534 1182 1592">6-{3-[4-(3-1H-Indol-3-il-propionil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona</p>	448	2,83
"B38"	 <p data-bbox="395 1854 1182 1908">6-{3-[4-(3-Indol-1-il-propionil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona</p>	448	3,12

Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) método
"B39"	 <p data-bbox="400 719 1174 770">6-(3-(4-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-propionil]-piperazin-1-il)-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	412	2,43
"B40"	 <p data-bbox="400 1070 1174 1120">((R)-1-(4-Cloro-bencil)-2-oxo-2-{4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-il}-etil)-metil-carbamato de ter-butilo</p>	572	23,89
"B41"	 <p data-bbox="400 1391 1174 1442">Éster O-(4-cloro-bencil) de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carbotiólico</p>	461	3,76
"B42"	 <p data-bbox="400 1816 1174 1886">((S)-1-(4-tert-Butoxi-bencil)-2-oxo-2-{4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-il}-etil)-metil-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo</p>	732	4.03

Compuesto No.	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	HPLC (TR en min) método
"B43"	 <p>6-(3-[4-(5-Cloro-1-metil-1H-indol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	468	3,49
"B44"	 <p>6-(3-[4-[3-(4-Dimetilamino-fenil)-propionil]-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	452	1,07
"B45"	 <p>Éster 2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>	491	3,17
"B46"	 <p>6-(3-[4-[3-(4-Cloro-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>	468	3,55

Los compuestos siguientes pueden prepararse por medio de métodos conocidos por el especialista:

"B47"	 <p>Éster 4-cloro-bencílico de ácido 4-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-sulfenil)-etil]-piperazin-1-carboxílico</p>	465	2,64
-------	---	-----	------

"B48"		499	3,01
"B49"		499	3,01
"B51"	 Éster 3,5-dicloro-bencílico de ácido 4-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-sulfinil)-etil]-piperazin-1-carboxílico	499	3,01
"B54"	 6-(3-{4-[5-(4-Chloro-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona	481	

Ejemplo A: Ensayo de autotaxina

Descripción del ensayo

- 5 La actividad de autotaxina se mide directamente con el reactivo Amplex Red. En este caso, el Amplex Red se mide como indicador fluorogénico para el H₂O₂ generado. En particular, la autotaxina convierte el sustrato lisofosfatidilcolina (LPC) en fosfocolina y ácido lisofosfatídico (LPS). Después de esta conversión, se hace reaccionar la fosfocolina con fosfatasa alcalina en fosfato inorgánico y colina. En la siguiente etapa, se oxida la colina por colina oxidasa en betaína en cuyo caso se genera H₂O₂. H₂O₂ reacciona en presencia de peroxidasa (peroxidasa de rábano picante) con el reactivo Amplex Red en una estequiometría de 1:1 y forma la resorufina altamente fluorescente la fluorescencia se mide en un modelo cinético en función de la reacción, para que se puedan corregir las señales fluorescentes de otras sustancias fluorescentes posibles que no participan en la reacción.

Realización del ensayo

- 15 1,5 µl de una solución estándar o de las sustancias de ensayo (sustancias con el nombre A(n)) en concentraciones individuales disueltas en 20mM de HEPES pH 7.2 con un máximo 7.7% de DMSO se incuban previamente. Con 10 µl (16 ng) de autotaxina recombinante altamente purificada en una placa de microtitulación negra provista de 384 cavidades durante 30 minutos a 22 °C. Luego se inicia la reacción por adición de 5 µl de L-α-lisofosfatidilcolina (LPC), en cuyo caso la concentración final de LPC es de 75 µM. la mezcla se incubaba durante 90 minutos a 37 °C. Después de la incubación se añade el reactivo Amplex Red, peroxidasa (peroxidasa de rábano picante) y colina oxidasa e inmediatamente se mide la fluorescencia a 612 nm con una excitación de 485 nm en un lector "Tecan

Ultra multimode". La actividad de autotaxina se calcula indirectamente mediante la comprobación del H₂O₂ generado.

Material:

Placas de microtitulación: PS-Microplate, 384 cavidades, volumen pequeño, Corning negro, No. De Cat. 3677

5 Proteína: autotaxina recombinante (Baculovirale Hi5 Expression)

Sustrato: L-a-lisofosfatidilcolina (aves)); Avanti Polar Lipids # 830071 P

Estándar: C14 LPA, Avanti Polar Lipids, No. de Cat. 857120P

10 Reactivo de comprobación: reactivo Amplex Red; Invitrogen # A12222; disuelto en 1.923 ml de DMSO peroxidasa tipo VI-A (rábano picante) de Sigma # P6782; disuelto en 7,45 ml de búfer de ensayo, colinaoxidasas; Sigma # C5896; disuelto en 2,47 ml de búfer de ensayo

Reactivo de comprobación mezcla: 1:100 de disolución de reactivo Amplex Red en el búfer de ensayo

Búfer de ensayo: 200 mM de Tris-HCl, Merck, No. de Cat 1.08219, pH 7.9, 0.1 % de BSA, sin lípidos, Roche No. de Cat 775835

Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

15 **Ejemplo B: Viales para inyección**

Una solución de 100 g de un principio activo de los compuestos de la presente invención y 5 g de hidrogeno-fosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5 usando ácido clorhídrico de 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

20 **Ejemplo C: Supositorios**

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de los compuestos de la presente invención con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo D: Solución

25 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de los compuestos de la presente invención, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo E: Ungüento

30 Se mezclan 500 mg de un principio activo de los compuestos de la presente invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo F: Comprimidos

35 Se comprime una mezcla de 1 kg de un principio activo de los compuestos de la presente invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera usual para formar comprimidos, de modo tal que cada comprimido contenga 10 mg de principio activo.

Ejemplo G: Grageas

De manera análoga al ejemplo E se comprimen comprimidos que a continuación se recubren de manera convencional con una cobertura de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

Ejemplo H: Cápsulas

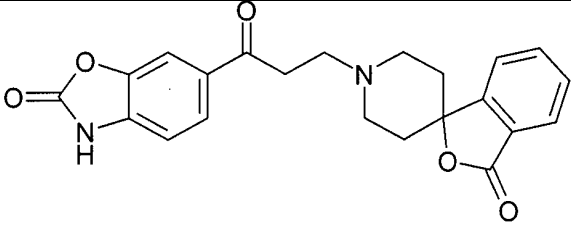
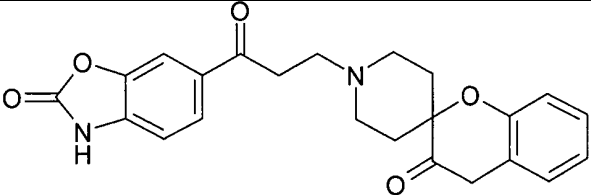
Se ponen 2 kg de principio activo de los compuestos de la presente invención de manera usual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

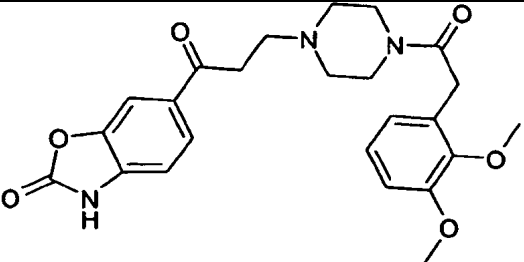
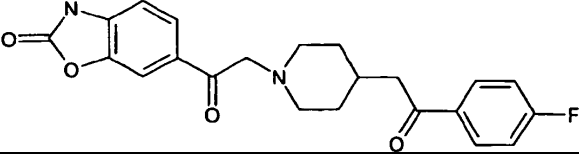
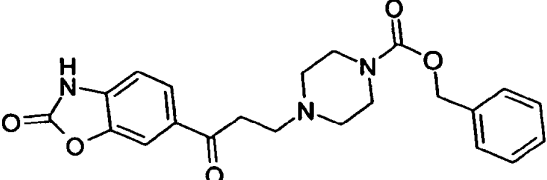
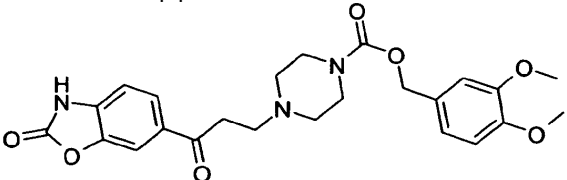
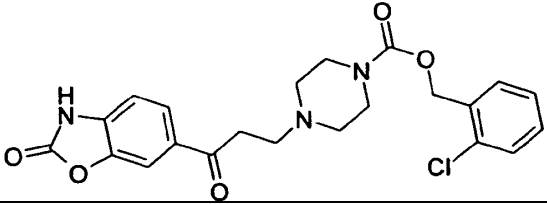
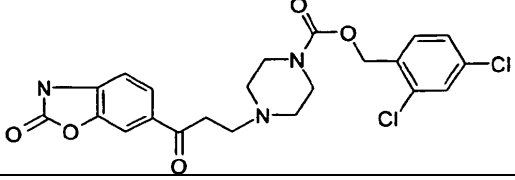
Ejemplo I: Ampollas

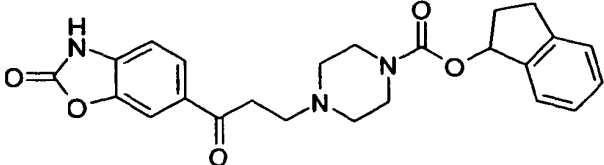
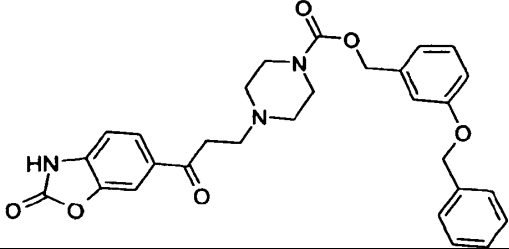
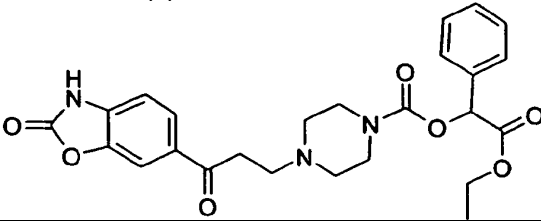
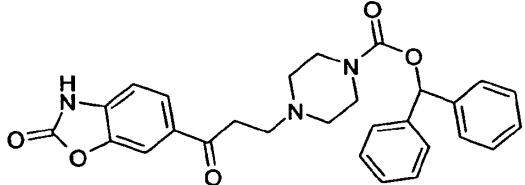
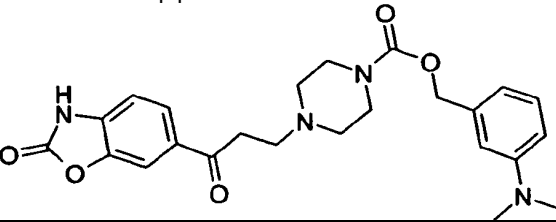
5 Una solución de 1 kg de principio activo de los compuestos de la presente invención en 60 l de agua bidestilada se filtra de forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de modo estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

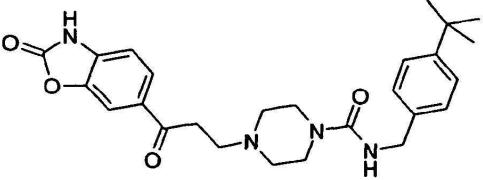
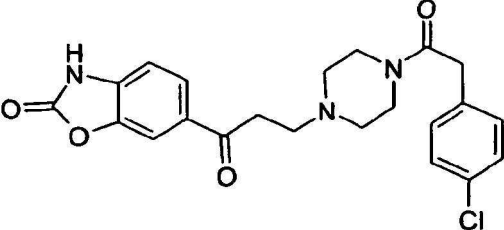
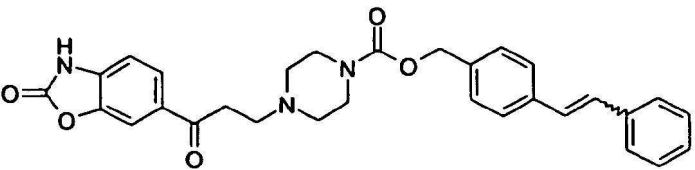
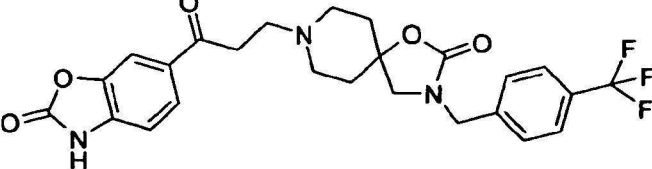
1. Compuestos seleccionados del grupo

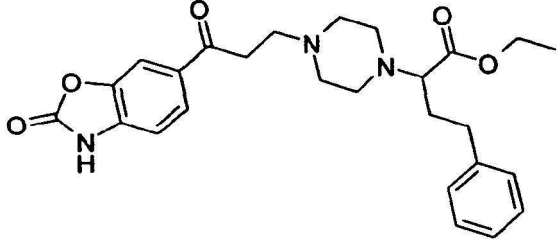
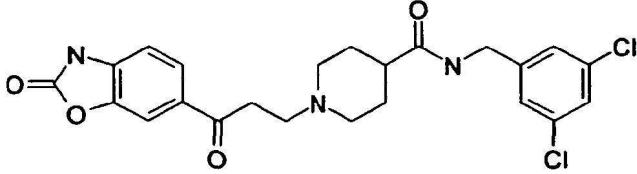
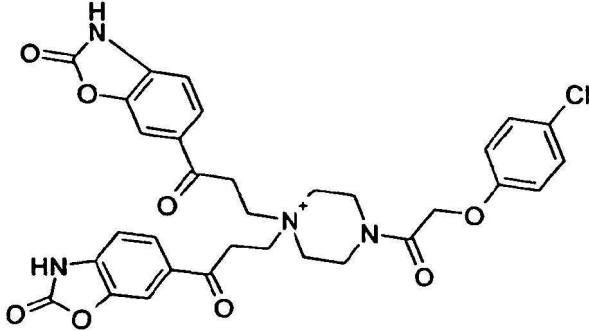
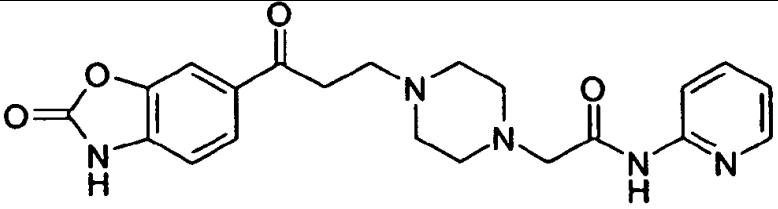
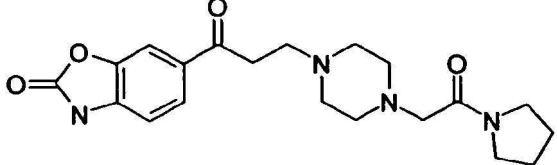
Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"A1"	Éster 4-cloro-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-yl)propil]-piperazin-1-carboxílico
"A2"	6-(3-{4-[2-(4-Clorofenoxi)acetil]piperazin-1-il}propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"A3"	6-(3-{4-[2-(4-Clorofenil)etilsulfonil]piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"A4"	N-(4-Trifluorometoxibencil)-4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)propil]piperazin-1-carboxamida
"A5"	6-(3-{4-[3-(4-Trifluorometilfenil)propionil]piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"A6"	Éster 4-cloro-bencílico de ácido 4-[2-oxo-2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)etil]-piperazine-1-carboxílico
"A7"	N-(4-Clorobencil)-1-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)propil]piperidin-4-carboxamida
"A8"	
"A9"	
"A10"	6-(3-{4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-carbonil)-piperazin-1-il}propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"A11"	6-(3-{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"A12"	6-(3-{4-(Piridin-4-carbonil)-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"A13"	6-(3-{4-[2-(2,3-Dimetoxi-fenil)-acetil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona

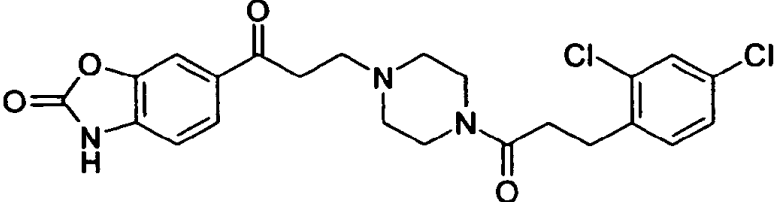
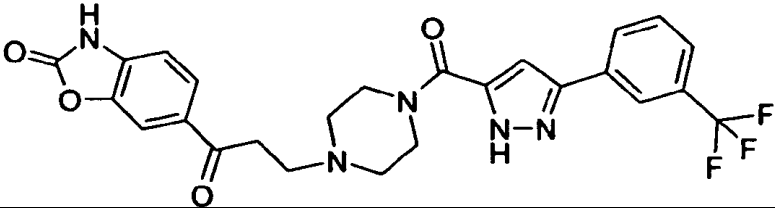
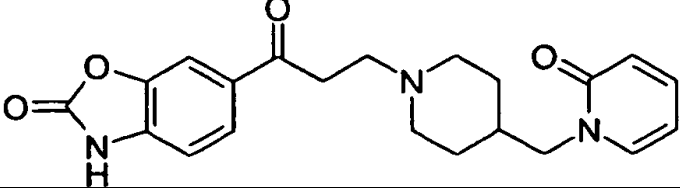
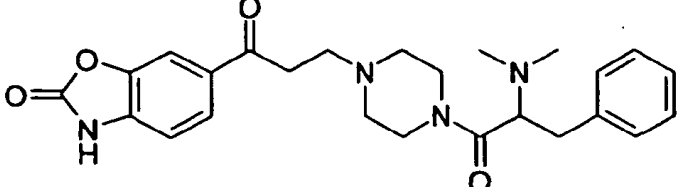
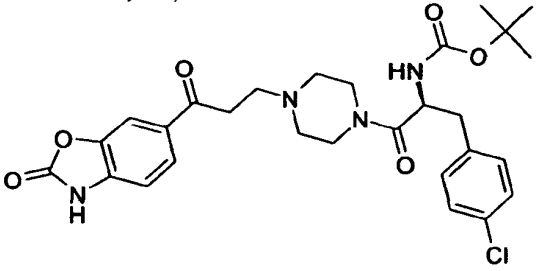
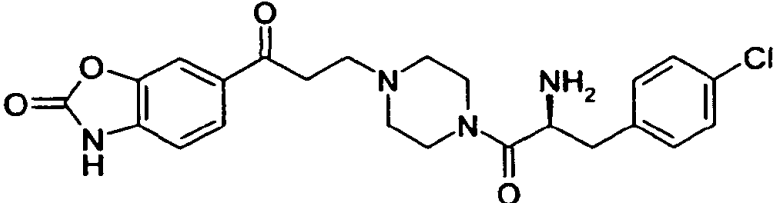
Compuesto No.	Nombre y/o estructura
	
"A14"	<p data-bbox="523 613 1299 672">6-(2-(4-(2-(4-Fluoro-fenil)-2-oxo-etil)-piperidin-1-il)-acetil)-3H-benzoxazol-2-ona</p> 
"A19"	<p data-bbox="427 824 1394 882">Éster bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p> 
"A20"	<p data-bbox="427 1061 1394 1120">Éster 3,4-dimetoxi-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p> 
"A21"	<p data-bbox="427 1299 1394 1357">Éster 2-cloro-bencílico del ácido 4-[3-Oxa-3-(2-oxa-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]piperazin-1-carboxílico</p> 
"A22"	<p data-bbox="427 1559 1394 1617">Éster 2,4-dicloro-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p> 
"A23"	<p data-bbox="427 1796 1394 1854">Éster ter.-butil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>
"A24"	<p data-bbox="427 1845 1394 1904">Éster 4-metil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>
"A25"	<p data-bbox="427 1895 1394 1953">Éster 4-etil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>
"A26"	<p data-bbox="427 1944 1394 2002">Éster 3,4-dimetil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>
"A27"	<p data-bbox="427 1993 1394 2051">Éster 4-cloro-2-metil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>

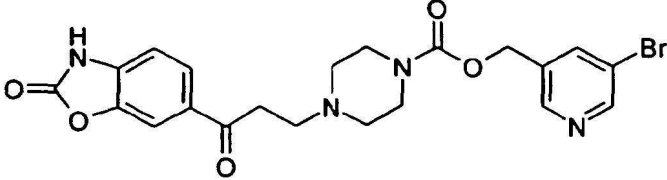
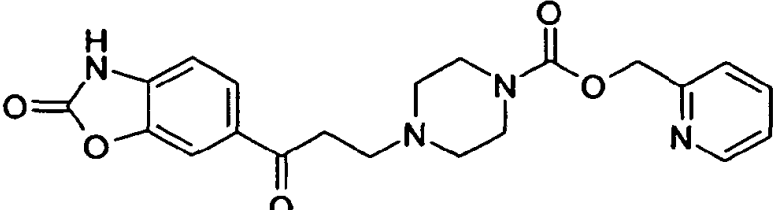
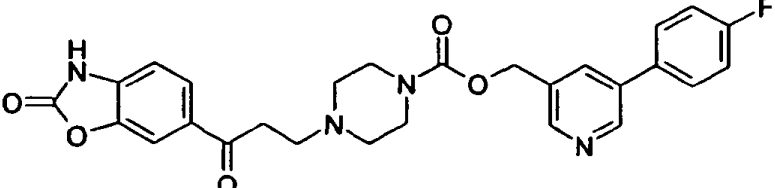
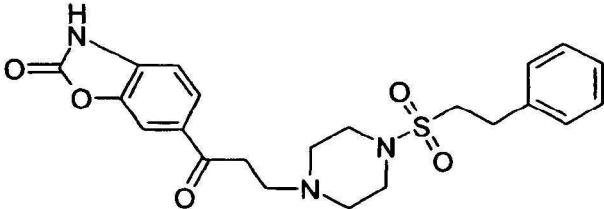
Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"A29"	Éster de indan-1-ilo del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico 
"A30"	Éster 3-benziloxi bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico 
"A31"	Éster etoxicarbonil-fenil-metílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico 
"A32"	Éster benzhidrílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico 
"A33"	Éster 3-metoxi-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A34"	Éster 2-metoxi-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A35"	Éster 1-(4-fluorfenil)-etílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A36"	Éster 3-dimetilamino-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico 
"A37"	Éster 4-butoxi-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A38"	Éster 4-metoxi-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A39"	Éster 4-metoxicarbonil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A40"	Éster 4-trifluormetilsulfanil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico

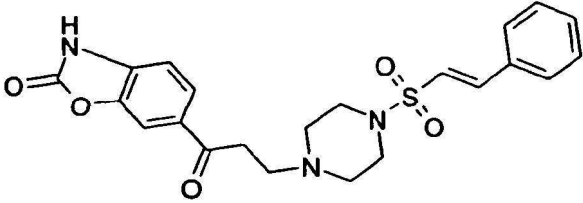
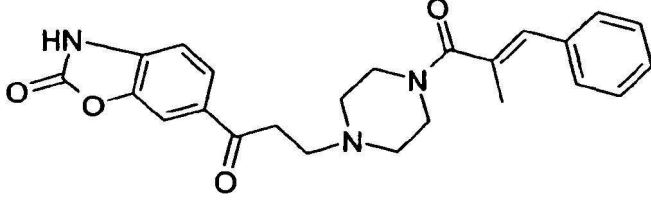
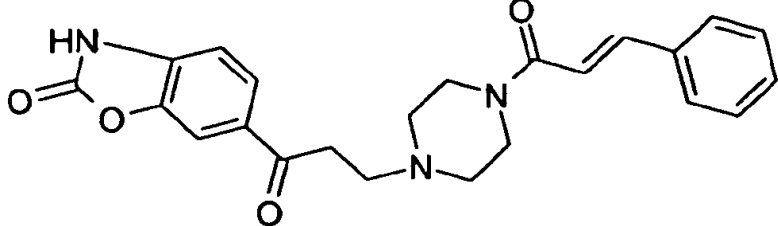
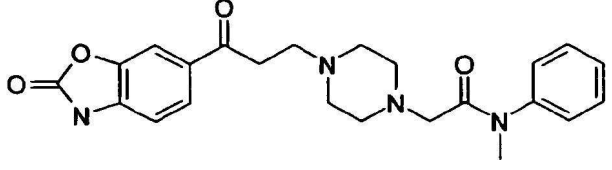
Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"A41"	Éster 4-isopropil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A45"	Éster 3,4-dicloro-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A46"	Éster 2-(4-fluoro-fenil)-etílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A47"	Éster de croman-4-ilo del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A48"	Éster 3-cloro-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A49"	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A50"	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A51"	Éster 2-fluoro-5-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A52"	Éster 6-brom-piridin-2-ilmetílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A53"	Éster 2-fluoro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A54"	Éster 4-cloro-piridin-2-ilmetílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A55"	Éster 4-fluoro-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A56"	Éster 4-metil-3-nitro-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A57"	Éster naftalin-2-ilmetílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A58"	4-ter.-butil-bencilamida del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico

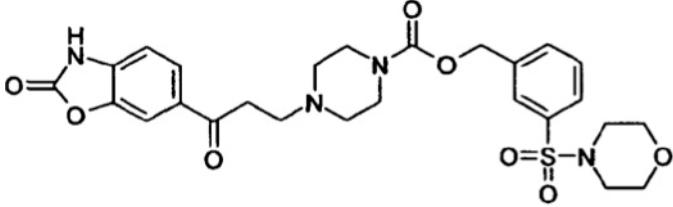
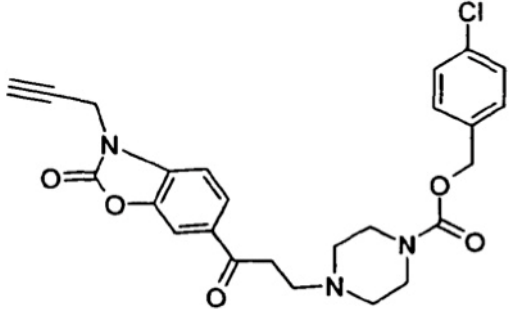
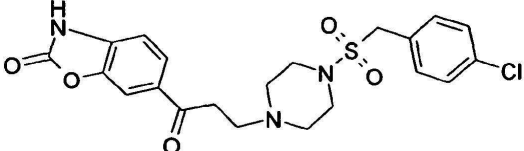
Compuesto No.	Nombre y/o estructura
	
"A59"	4-Cloro-3-trifluormetil-bencilamida del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A60"	4-Cian-bencilamida del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A61"	Éster 2-(4-bromfenil)-etílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico iléster
"A62"	Éster de indan-2-ilo del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico éster
"A63"	Éster 2-(4-metoxifenil)-etílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A64"	Éster fenetílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A65"	6-(3-{4-[2-(4-Cloro-fenil)-acetil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
	
"A67"	Éster 4-estiril-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
	
"A68"	Éster 4-acetilamino-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A69"	4-Cloro-bencilamida del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A70"	Éster 4-metilsulfanil-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A72"	Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A74"	8-[3-Oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-3-(4-trifluormetil-bencil)-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decan-2-ona
	

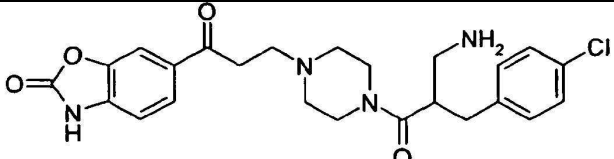
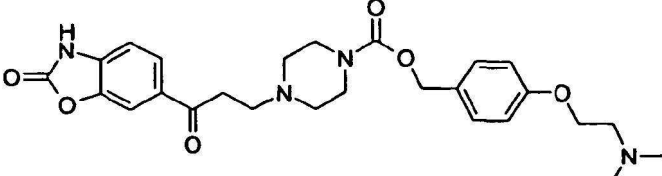
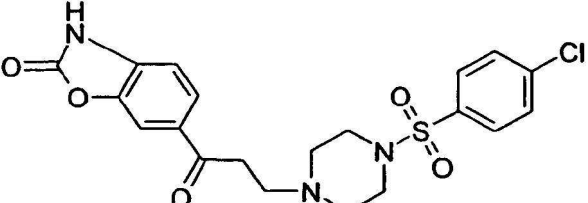
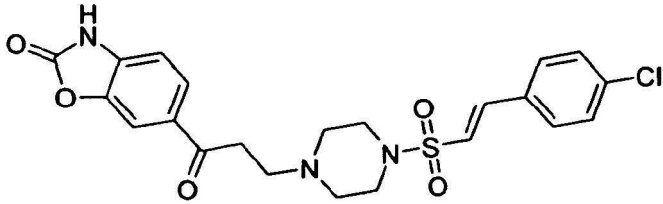
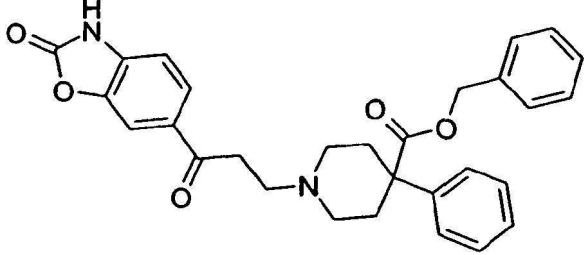
Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"A75"	<p>2-{4-[3-Oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-il}-4-fenil-butirato de etilo</p> 
"A76"	<p>3,5-Dicloro-bencil-1-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperidin-4-carboxamida</p> 
"A77"	<p>4-[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-1,1-bis-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-io</p> 
"A78"	<p>2-{4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-il}-N-piridin-2-il-acetamida</p> 
"A79"	<p>6-{3-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona</p>
	

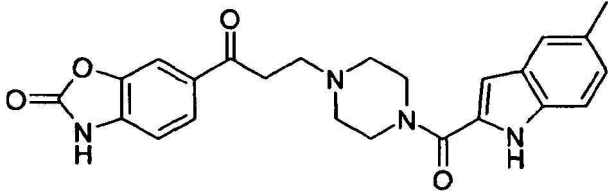
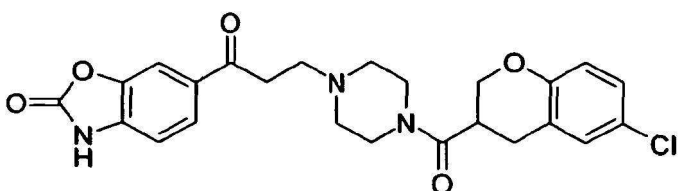
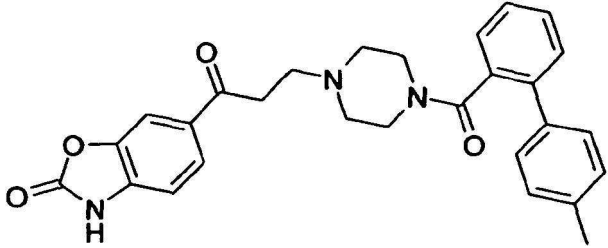
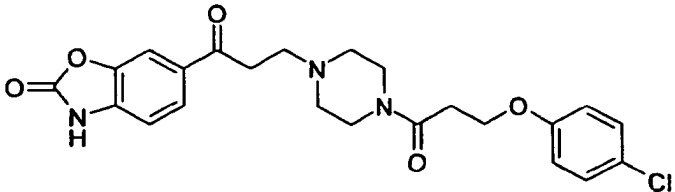
Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"A80"	<p>6-(3-{4-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-propionil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p> 
"A81"	<p>6-(3-{4-[5-(3-Trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p> 
"A82"	<p>6-(3-{4-(2-Oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-piperidin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p> 
"A83"	<p>6-(3-{4-(2-Dimetilamino-3-fenil-propionil)-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p> 
"A84"	<p>((S)-1-(4-Cloro-bencil)-2-oxo-2-{4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-il}-etil)-carbamato de ter.-butilo</p> 
"A85"	<p>6-(3-{4-[(S)-2-Amino-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p> 
"A86"	<p>Éster 5-brom-piridin-3-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>

Compuesto No.	Nombre y/o estructura
	
"A87"	<p>Éster piridin-2-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p> 
"A88"	<p>Éster 5-(4-fluorfenil)-piridin-3-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p> 
"A89"	<p>Éster piridin-3-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>
"A90"	<p>Éster 6-cloro-piridin-3-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>
"A91"	<p>Éster 2-cloro-piridin-4-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>
"A92"	<p>3,5-dicloro-bencil-4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxamida</p>
"A93"	<p>Éster 2-trifluormetoxi-bencilico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>
"A94"	<p>Éster 3,4,5-trimetoxi-bencilico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>
"A95"	<p>Éster 3-trifluormetilsulfanil -bencilico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>
"A96"	<p>Éster furan-2-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>
"A97"	<p>6-{3-[4-(2-Fenil-etilsulfonil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona</p> 

Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"A98"	6-{3-[4-((E)-2-Fenil-etensulfonil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona 
"A99"	6-{3-[4-((E)-2-Metil-3-fenil-acriolil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona 
"A100"	6-{3-[4-((E)-3-Fenil-acriolil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona 
"A101"	N-Metil-2-{4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-il}-N-fenil-acetamida 
"A102"	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A103"	Éster 3-cloro-5-trifluorometil-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A104"	Éster 3,5-dimetoxi-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A105"	Éster 3,5-dimetil-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A106"	Éster 3,5-dibrom-2-trifluorometoxi-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A107"	Éster 3-fluoro-5-trifluorometil-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A108"	Éster 3-cloro-5-fluoro-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A109"	Éster 3-trifluorometil-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A110"	Éster 3,5-difluoro-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"A111"	Éster 2-fluoro-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A112"	Éster 3-(morfolin-4-sulfonil)- bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico 
"A113"	Éster 4-ciano-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"A114"	Éster 4-cloro-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-3-prop-2-ynil-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico 
"A115"	6-{3-[4-(5-Cloro-indan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona
"A116"	6-{3-[4-(4-Cloro-fenilmetansulfonil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona
"A117"	4-(2-oxo-5-{4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-ilmetil}-oxazolidin-3-il)-benzonitrilo 
"A118"	6-(3-[4-[2-Aminometil-3-(4-cloro-fenil)-propionil]-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona

Compuesto No.	Nombre y/o estructura
	
"A119"	<p>Éster 4-(2-dimetilamino-etoxi)-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p> 
"A120"	<p>Éster 2,4,6-trimetil-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>
"A121"	<p>6-{3-[4-(4-Cloro-benzosulfonil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona</p> 
"A122"	<p>6-(3-[4-[(E)-2-(4-Cloro-fenil)-etensulfonil]-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>
	
"A123"	<p>Éster bencílico de ácido 1-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-4-fenil-piperidin-4-carboxílico</p>
	
"A124"	<p>Éster 3-ciano-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>
"A125"	<p>6-(3-[4-[2-(3,5-Difluoro-fenil)-acetil]-piperazin-1-il]-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona</p>

Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"A126"	6-{3-[4-(5-Metil-1H-indol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona 
"A127"	6-{3-[4-(5-Cloro-1 H-indol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona
"A128"	6-{3-[4-(6-Cloro-chroman-3-carbonil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona 
"A129"	6-{3-[4-(4'-Metil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona 
"A130"	6-(3-{4-[3-(4-Cloro-fenoxi)-propionil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona 

y

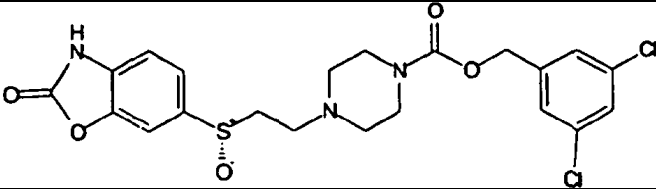
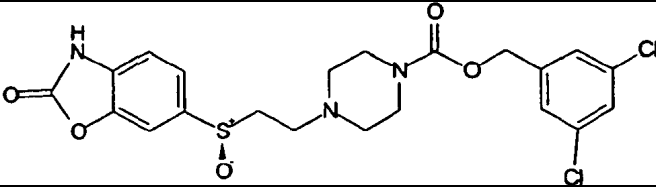
Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"B1"	6-(3-{4-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-propionil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B2"	6-(3-{4-[3-(3-Trifluorometil-fenil)-propionil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona

ES 2 429 843 T3

Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"B3"	6-{3-[4-((S)-2-Hidroxi-3-fenil-propionil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona
"B4"	6-{3-[4-(2-Fenil-ciclopropanecarbonil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona
"B5"	1-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperidin-4-carboxílico [2-(4-dimetilamino-fenil)-etil]-amida
"B6"	1-[3-Oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperidin-4-carboxílico [2-dimetilamino-2-(4-etil-fenil)-etil]-amida
"B7"	1-[3-Oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperidin-4-carboxílico [2-(4-piperidin-1-il-fenil)-propil]-amida
"B8"	6-(3-{4-[(E)-3-(3-Trifluorometil-fenil)-acriloil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B9"	6-{3-[4-(4'-Metil-bifenil-4-carbonil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona
"B10"	6-{3-[4-(5-Trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-carbonil)-piperazin-1-il]-propionil}-3H-benzoxazol-2-ona
"B11"	6-(3-{4-[2-(5-Cloro-3-metil-benzo[b]thiofen-2-il)-acetil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B12"	6-(3-{4-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-acetil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B13"	1-(3,5-Dicloro-fenil)-4-{4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-il}-butan-1,4-diona
"B14"	5,6-Dicloro-2-(2-oxo-2-{4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-il}-etil)-isoindol-1,3-diona

ES 2 429 843 T3

Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"B15"	6-(3-{4-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-thiazole-5-carbonil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B16"	6-(3-{4-[3-(4-Trifluorometil-fenil)-tiofen-2-carbonil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B17"	Éster 2-(2-dimetilaminoetoxi)-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"B18"	8-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decane-2,4-diona
"B19"	6-(3-{4-[2-(4-Cloro-fenilamino)-acetil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B20"	Éster 4-cloro-bencílico de ácido 4-[2-Metil-3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"B21"	Éster 3,5-dicloro-bencílico de ácido 4-[2-oxo-2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-etil]-piperazin-1-carboxílico
"B22"	6-(2-{4-[3-(4-Cloro-fenoxi)-propionil]-piperazin-1-il}-acetil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B23"	Éster 5-cloro-2-metoxi-bencílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"B24"	Éster 4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"B25"	6-(3-{4-(4'-Metil-bifenil-3-carbonil)-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B26"	4-(2-oxo-5-{4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carbonil}-oxazolidin-3-il)-benzonitrilo
"B27"	6-(3-{4-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-thiazolidin-4-carbonil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B28"	4-(2-oxo-4-{4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carbonil}-pirrolidin-1-il)-benzonitrilo
"B29"	6-(3-{4-[5-(4-Cloro-fenil)-furan-2-carbonil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B30"	6-(3-{4-[4-(3,4-Dicloro-fenil)-1H-pirrol-2-carbonil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B31"	6-(3-{4-[4-Metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-thiazole-5-carbonil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B32"	Éster tetrahidrofuran-2-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico

Compuesto No.	Nombre y/o estructura
"B33"	N-(Tetrahidrofuran-2-ilmetil)-4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxamida
"B34"	6-(3-{4-[3-(3,5-Difluoro-fenil)-propionil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B35"	N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxiamida
"B36"	Éster 1-metil-1H-indol-6-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"B37"	6-(3-{4-(3-1H-Indol-3-il-propionil)-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B38"	6-(3-{4-(3-Indol-1-il-propionil)-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B39"	6-(3-{4-[3-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-propionil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B40"	((R)-1-(4-Cloro-bencil)-2-oxo-2-{4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-il}-etil)-metil-carbamato de ter-butilo
"B41"	Éster O-(4-cloro-bencílico) de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carbotiólico
"B42"	((S)-1-(4-tert-Butoxi-bencil)-2-oxo-2-{4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-il}-etil)-metil-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo
"B43"	6-(3-{4-(5-Cloro-1-metil-1H-indol-2-carbonil)-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B44"	6-(3-{4-[3-(4-Dimetilamino-fenil)-propionil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B45"	Éster 2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-ilmetílico de ácido 4-[3-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"B46"	6-(3-{4-[3-(4-Cloro-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-piperidin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona
"B47"	Éster 4-cloro-bencílico de ácido 4-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-sulfinil)-etil]-piperazin-1-carboxílico
"B48"	
"B49"	
"B51"	Éster 3,5-dicloro-bencílico de ácido 4-[2-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-sulfinil)-etil]-piperazin-1-carboxílico
"B54"	6-(3-{4-[5-(4-Cloro-fenil)-2H-pirazol-3-carbonil]-piperazin-1-il}-propionil)-3H-benzoxazol-2-ona

así como sus tautómeros, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Un medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.
- 5 3. Uso de compuestos según la reivindicación 1 así como de sus sales, tautómeros y estereoisómeros con utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento.
4. Uso de compuestos según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de enfermedades cancerosas.
- 10 5. Uso según la reivindicación 4 donde las enfermedades cancerosas están asociadas con un tumor del grupo de los tumores del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y el cuello, de esófago, del cuello uterino, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, de la laringe y/o de los pulmones.
6. Uso según la reivindicación 5, donde el tumor proviene del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmones, carcinoma de pulmones de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama y carcinoma de colon.
- 15 7. Uso según la reivindicación 6, donde la enfermedad a tratar es un tumor del sistema sanguíneo e inmunitario.
8. Uso según la reivindicación 7, donde el tumor proviene del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.
- 20 9. Uso de compuestos según la reivindicación 1 y/o de sus sales fisiológicamente inocuas para la preparación de un medicamento para el tratamiento de tumores en cuyo caso se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo 1) modulador de receptor de estrógeno, 2) modulador de receptor de andrógenos, 3) modulador de receptor de retinoide, 4) citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de la prenil-proteína transferasa, 7) inhibidor de reductasa de HMG-CoA, 8) inhibidor de proteasa de VIH, 9) inhibidor de transcriptasa inversa así como 10) otros inhibidores de angiogénesis.