

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 464 157**

51 Int. Cl.:

A61K 45/00 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2003 E 03761797 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2014 EP 1522314**

54 Título: **Remedios para enfermedades causadas por contracción o dilatación vascular**

30 Prioridad:

26.06.2002 JP 2002185546

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

30.05.2014

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, DOSHOMACHI 2-CHOME CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**NAKADE, SHINJI;
SUZUKI, HIDEHIRO y
HABASHITA, HIROMU**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 464 157 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

Remedios para enfermedades causadas por contracción o dilatación vascular

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad debida a constricción o vasodilatación de vasos sanguíneos que comprende antagonista de EDG (gen de diferenciación endotelial)-5 que es útil como fármaco, y se refiere a antagonistas de EDG-5 novedosos.

Técnica anterior

10 Se ha supuesto que esfingosina-1-fosfato ((2S,3R,4E)-2-amino-3-hidroxi-octadeca-4-enil-1-fosfato; S1P) es un lípido que se sintetiza mediante renovación de esfingolípido intracelular y actividades de esfingosina cinasa secretable extracelular, actúa como mensajero intercelular o intracelular. En primer lugar, se notificó un resultado experimental que sugiere que S1P actúa como segundo mensajero intracelular [Science, 248, 1653(1990)]. Sin embargo, aún no se ha encontrado que S1P actúe directamente hacia moléculas intracelulares.

15 Además, se ha sugerido que S1P actúa a través de receptores de superficie celular en vez de extracelulares, y se ha observado que desempeña un papel como mensajero intercelular. Recientemente, se han hecho progresos en la clonación de receptores de S1P y se ha notificado que los receptores acoplados a proteína G, EDG-1 (S1P₁), EDG-3 (S1P₃), EDG-5 (AGR16/H218/S1P₂), EDG-6 (S1P₄) y EDG-8 (S1P₅) son receptores de S1P específicos.

Se ha dado a conocer que estos receptores de S1P también tienen una alta homología con los receptores del ácido lisofosfatídico (LPA), EDG-2, 4, 7. Ahora se ha considerado que EDG-1-8 forman la familia de receptores de S1P/LPA.

20 Como efectos biológicos *in vitro* de S1P, se conocen la inhibición de la motilidad celular de células del músculo liso y de células cancerosas, agregación de plaquetas y similares. Como efectos biológicos *in vivo* de S1P, se conocen la vascularización, disminución del flujo sanguíneo renal, inhibición de fibrosis pulmonar y similares. Y se ha notificado que S1P oprime la arteria renal y la arteria basilar canina [Stroke, 32, 2913(2001); British J. Pharmacol., 130, 1871(2000)]. Sin embargo, no se ha revelado qué subtipos de receptores provocaron tales acciones de S1P.

25 Además, en cuanto a EDG-5, se ha notificado que la expresión de ARNm se reconoce fuertemente en el tejido de corazón, pulmón, estómago e intestino delgado. Y, en un modelo de esclerosis arterial de la arteria coronaria, modelo de lesión por balón en la carótida de ratones, se ha notificado que el nivel de expresión de ARNm en la íntima de las células de un vaso disminuye significativamente más que en los sanos. En ratones deficientes para EDG-5, se ha notificado un efecto sobre el sistema nervioso [Eur. J. Neurosci. 14, 203 (2001)], un acortamiento de la longitud corporal [J. Biol. Chem. 2002] y similares.

30 Por otro lado, el documento WO01/03739 da a conocer que S1P o un agonista de receptores de S1P inhiben la fibrosis de diversos órganos. Y, el documento WO01/98301 da a conocer que compuestos de pirazolo-piridina tienen un efecto antagonista con respecto a receptores de S1P y son útiles en el tratamiento de fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis renal y esclerosis arterial. No hay ninguna descripción ni sugerencia con respecto a un efecto sobre la constricción de vasos sanguíneos en ninguno de ellos.

35 Además, el documento JP2001-261575 da a conocer vagamente un método terapéutico para una enfermedad que puede mejorar mediante constricción de vasos sanguíneos debida a modulación de la señalización de receptores de EDG-5 o inhibición de la constricción de vasos sanguíneos. Sin embargo, en esta memoria descriptiva, como agonista y antagonista de receptores de EDG, sólo hay descripción sobre agonista y antagonista de receptores de EDG-3. No hay ninguna descripción ni sugerencia con respecto a una función de otros subtipos de receptores de EDG y agonista o antagonista selectivo de subtipos de receptores de EDG. Y, como constricción de vasos sanguíneos, hay una descripción sobre la constricción de vasos sanguíneos arteriales, en particular arteria cerebral. No hay ninguna descripción ni sugerencia con respecto a la constricción de venas.

45 Y, se conocen 4-(4-clorofenil)-N-(3-(2-diisopropilamino)etoxi)-4-metoxifenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida (n.º CAS 391881-92-8), N-(3-clorofenil)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida (n.º CAS 401642-16-8), 4-(4-clorofenil)-N-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida (n.º CAS 401642-17-9), 2-(benciloxi)-5-(((4-(4-clorofenil)-4-(hidroxi-1-piperidinil)carbonil)amino)benzoato de metilo (n.º CAS 508216-25-9), 4-(4-bromofenil)-N-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida (Microsource. Co. Ltd. n.º de cat. 9132838), 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida (Microsource. Co. Ltd. n.º de cat. 9132846), 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-fenil-1-piperidincarboxamida (Microsource. Co. Ltd. n.º de cat. 9132844).

50 El documento WO99/07672 da a conocer derivados de anilinas 2,5- y 3,5-disustituidas y sus usos en el tratamiento de enfermedades del sistema cardiovascular.

Descripción de la invención

Los presentes inventores han examinado intensamente con el fin de esclarecer el papel de los receptores de S1P y

han encontrado que la constricción o vasodilatación de arterias cerebrales (por ejemplo, arteria basilar, arteria cerebral media, arteria carótida interna y similares), arteria renal, arteria coronaria, arteria pulmonar y venas están provocadas específicamente por EDG-5 de los receptores de S1P. Además, han encontrado en primer lugar que S1P está implicado en la constricción o vasodilatación de la arteria principal, y que la acción está provocada específicamente por un antagonista de EDG-5. Y también han dado a conocer que EDG-5 actúa sobre la tensión arterial. Esto lo han determinado ellos ahora por primera vez, aunque no se esperaba en absoluto a partir de la técnica anterior. Por consiguiente, debido a la modulación de EDG-5, puede modularse la acción de constricción o vasodilatación en las arterias cerebrales (por ejemplo, arteria basilar, arteria cerebral media, arteria carótida interna y similares), arteria renal, arteria coronaria, arteria pulmonar y venas mediante S1P. Se ha encontrado que puede tratarse y/o prevenirse inevitablemente una enfermedad inducida por la constricción o vasodilatación de estas arterias o venas.

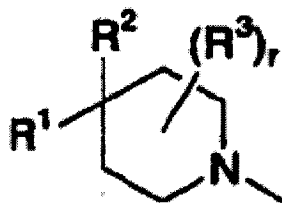
Además, los presentes inventores han encontrado antagonistas de EDG-5 selectivos novedosos.

El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que actúen como antagonistas de EDG-5 y sean útiles como fármacos.

El objeto anterior se logra mediante un compuesto representado por la fórmula (I)



en la que A representa



en la que R¹ representa un sustituyente de cadena seleccionado del grupo que consiste en alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), alqueno opcionalmente con un(os) sustituyente(s) y alquino opcionalmente con un(os) sustituyente(s),

R² representa hidroxilo,

R³ representa un sustituyente y

r representa 0 o un número entero de 1-4,

X representa un enlace sencillo,

Y representa -CO- o -CS-,

Z representa -NH-,

B representa un grupo cíclico seleccionado de benceno, piridina, oxazol, tiofeno, furano y pirimidina, cualquiera de los cuales tiene opcionalmente un(os) sustituyente(s),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona el compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada de trastorno espasmódico cardiovascular, hipertensión, enfermedad renal, infarto cardiaco, angina cardiaca, arritmia, facilitación de la tensión arterial portal implicada en cirrosis hepática, varicosidad implicada en cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, asma, nefropatía, diabetes e hiperlipidemia.

En las reivindicaciones dependientes se exponen realizaciones preferidas de la presente invención.

En la presente memoria descriptiva, "grupo cíclico" en el grupo cíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s) representado por B significa anillo de carbono C3-15, o anillo heterocíclico, aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de un(os) átomo(s) de oxígeno, un(os) átomo(s) de nitrógeno y/o un(os) átomo(s) de azufre.

Anillo carbocíclico C3-15 usado en la presente memoria descriptiva incluye anillo carbocíclico aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene números de carbono de 3 a 15, anillo carbocíclico insaturado o saturado, anillo carbocíclico bicíclico con unión espiro y anillo carbocíclico bicíclico con unión en puente. En concreto, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, heptaleno, perhidroheptaleno, bifenileno, as-indaceno, s-indaceno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno, fenaleno, fenantreno, antraceno, espiro[4.4]nonano, espiro[4.5]decano, espiro[5.5]undecano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.1]hept-2-eno, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[3.1.1]hept-2-eno, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.2.2]oct-2-eno, adamantano y noradamantano.

En la presente memoria descriptiva, anillo heterocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de 1-2 átomo(s) de oxígeno, 1-2 átomo(s) de nitrógeno y/o 1-2 átomo(s) de azufre significa, en concreto, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azequina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzoazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, beta-carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatiina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina, perimidina, pirazolopiridina, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobencimidazol, perhidrobencimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano, benzoditiano, azaespiro[4.4]nonano, oxazaespiro[4.4]nonano, dioxaespiro[4.4]nonano, azaespiro[4.5]decano, tiaespiro[4.5]decano, ditiaespiro[4.5]decano, dioxaespiro[4.5]decano, oxazaespiro[4.5]decano, azaespiro[5.5]undecano, oxaespiro[5.5]undecano, dioxaespiro[5.5]undecano, azabicciclo[2.2.1]heptano, oxabicciclo[2.2.1]heptano, azabicciclo[3.1.1]heptano, azabicciclo[3.2.1]octano, oxabicciclo[3.2.1]octano, azabicciclo[2.2.2]octano, diazabicciclo[2.2.2]octano, tetrahidro-beta-carbolina, hexahidroazepinoindol, oxazaespiro[2.5]octano, hexahidroazepinoindazol, hexahidropirazolopiridoazepina, tetrahidropirazoloiisoquinolina y tetrahidropirazonaftiridina.

En la memoria descriptiva, "sustituyente" en el grupo cíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s) representado por B significa, en concreto, (1) alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (2) alquenilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (3) alquínilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (4) anillo carbocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (5) anillo heterocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (6) hidroxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (7) tiol opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (8) amino opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (9) carbamoilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (10) sulfamoilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (11) carboxilo, (12) alcoxicarbonilo (alcoxicarbonilo C1-6, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo), (13) sulfo (-SO₃H), (14) sulfino, (15) fosfeno, (16) nitro, (17) ciano, (18) amidino, (19) imino, (20) -B(OH)₂, (21) halógeno (tal como flúor, cloro, bromo y yodo), (22) alquilsulfínilo

(alquilsulfinilo C1-4 tal como metilsulfinilo y etilsulfinilo), (23) (anillo aromático)-sulfinilo ((anillo aromático C6-10)-sulfinilo, tal como fenilsulfinilo), (24) alquilsulfonilo (alquilsulfonilo C1-4, tal como metilsulfonilo y etilsulfonilo), (25) (anillo aromático)-sulfonilo ((anillo aromático C6-10)-sulfonilo, tal como fenilsulfonilo), (26) acilo (alcanoilo C1-6, tal como formilo, acetilo, propanoilo y pivaloilo, anillo aromático C6-10-carbonilo, tal como benzoilo), (27) oxo, (28) tioxo y (29) (alcoxiimino C1-6)metilo (tal como (metoxiimino)metilo). Pueden sustituirse de uno a cinco de estos sustituyentes opcionales en la posición sustituible. Alquilo en el "alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente significa, en concreto, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, icosilo y alquilo C1-20 de cadena lineal o de cadena ramificada. En este caso, sustituyente de alquilo significa, en concreto, hidroxilo, amino, carboxilo, nitro, mono- o di-(alquil C1-6)amino (tal como metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino), N-(anillo aromático)-amino (tal como N-fenilamino), N-(anillo aromático)-N-alquilamino (tal como N-fenil-N-metilamino, N-fenil-N-etilamino, N-fenil-N-propilamino, N-fenil-N-butilamino, N-fenil-N-pentilamino, N-fenil-N-hexilamino), acilamino, N-acil-N-alquilamino, alcoxilo C1-6 (tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo y hexiloxilo), (cicloalquil C3-7)-alcoxilo C1-6 (tal como ciclohexilmetiloxilo y ciclopentiletiloxilo), cicloalquiloxilo C3-7 (tal como ciclohexiloxilo), aralquiloxilo C7-15 (tal como benciloxilo, fenetiloxilo, fenilpropiloxilo, naftilmetiloxilo y naftiletiloxilo), fenoxilo, alcoxicarbonilo C1-6 (tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo), alquilcarboniloxilo C1-6 (tal como acetoxilo y etilcarboniloxilo), alquiltio C1-4 (tal como metiltio, etiltio, propiltio y butiltio), halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), alquilsulfonilo (alquilsulfonilo C1-4, tal como metilsulfonilo y etilsulfonilo), (anillo aromático)-sulfonilo ((anillo aromático C6-10)-sulfonilo, tal como fenilsulfonilo), acilo (alcanoilo C1-6, tal como formilo, acetilo, propanoilo y pivaloilo, y (anillo aromático C6-10)-carbonilo, tal como benzoilo), anillo carbocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s) y anillo heterocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s). Pueden sustituirse de uno a cuatro de estos sustituyentes opcionales en la posición sustituible. En este caso, acilamino como sustituyente de alquilo y acilo en N-acil-N-(alquil C1-6)amino tienen el mismo significado que "hidroxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente, acilo como sustituyente en "tiol opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" y "amino opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" tal como se describe a continuación. "Alquilo" en el N-acil-N-alquilamino significa, en concreto, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, icosilo y alquilo C1-20 de cadena lineal o de cadena ramificada. Anillo carbocíclico como sustituyente de alquilo significa anillo carbocíclico aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado. Anillo carbocíclico aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado significa, en concreto, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclohexadecano, cicloheptadecano, ciclooctadecano, ciclohepteno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclooctadecano, cicloheptadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, heptaleno, perhidroheptaleno, bifenileno, as-indaceno, s-indaceno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno, fenaleno, fenantreno y antraceno. Además, anillo heterocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado incluye anillo carbocíclico bicíclico con unión espiro y anillo carbocíclico bicíclico con unión en puente. En concreto, espiro[4.4]nonano, espiro[4.5]decano, espiro[5.5]undecano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.1]hept-2-eno, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[3.1.1]hept-2-eno, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.2.2]oct-2-eno, adamantano y noradamantano. En este caso, sustituyente de anillo carbocíclico como sustituyente de alquilo significa alquilo C1-8 (tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo), hidroxilo, amino, carboxilo, nitro, mono- o di-(alquil C1-6)amino (tal como metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino y dietilamino), alcoxilo C1-6 (tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo y hexiloxilo), alcoxicarbonilo C1-6 (tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo), alquilcarboniloxilo C1-6 (tal como acetoxilo y etilcarboniloxilo), alquiltio C1-4 (tal como metiltio, etiltio, propiltio y butiltio), átomo de halógeno (tal como flúor, cloro, bromo, yodo) y trihalometilo (tal como trifluorometilo). Pueden sustituirse de uno a cuatro de estos sustituyentes opcionales en la posición sustituible. Anillo heterocíclico como sustituyente de alquilo significa anillo heterocíclico aromático monocíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o átomos de azufre. Anillo heterocíclico aromático, monocíclico, de 3-15 miembros, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o átomos de azufre del anillo heterocíclico aromático, monocíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o átomos de azufre significa, en concreto, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiopirano, oxazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, beta-carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatiina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina y perimidina. Anillo heterocíclico aromático, monocíclico, de 3-15 miembros, saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o átomos de azufre del anillo heterocíclico aromático, monocíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o

átomos de azufre significa, en concreto, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobencimidazol, perhidrobencimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromano y benzoditiolano, benzoditiano. En este caso, sustituyente de anillo heterocíclico como sustituyente de alquilo significa alquilo C1-8 (tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo), hidroxilo, amino, carboxilo, nitro, mono- o di-(alquil C1-6)amino (tal como metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino y dietilamino), alcoxilo C1-6 (tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo y hexiloxilo), alcocarbonilo C1-6 (tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo), alquilcarboniloxilo C1-6 (tal como acetoxilo, etilcarboniloxilo), alquiltio C1-4 (tal como metiltio, etiltio, propiltio y butiltio), átomo de halógeno (tal como flúor, cloro, bromo, yodo). Pueden sustituirse de uno a cuatro de estos sustituyentes opcionales en la posición sustituible. Alquenilo en el "alquenilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente significa alquenilo C2-6 de cadena lineal o de cadena ramificada, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo. En este caso, sustituyentes de alquenilo tienen el mismo significado que los sustituyentes anteriormente mencionados en "alquenilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)". Alquinilo en el "alquinilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente significa alquinilo C2-6 de cadena lineal o de cadena ramificada, tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. En este caso, sustituyentes de alquinilo tienen el mismo significado que los sustituyentes anteriormente mencionados en "alquenilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)". Anillo carbocíclico en "anillo carbocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente significa anillo carbocíclico aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado. Anillo carbocíclico aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado significa ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclono-nano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, heptaleno, perhidroheptaleno, bifenileno, as-indaceno, s-indaceno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno, fenaleno, fenantreno, antraceno y similares. Además, anillo carbocíclico aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado incluye anillo carbocíclico bicíclico con unión espiro y anillo carbocíclico bicíclico con unión en puente. En concreto, espiro[4.4]nonano, espiro[4.5]decano, espiro[5.5]undecano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.1]hept-2-eno, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[3.1.1]hept-2-eno, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.2.2]oct-2-eno, adamantano y noradamantano. En este caso, sustituyente de anillo carbocíclico significa alquilo C1-4 (tal como metilo, etilo, propilo y butilo), alquenilo C2-4 (tal como etenilo, propenilo y butenilo), alquinilo C2-4 (tal como etinilo, propinilo y butinilo), hidroxilo, alcoxilo C1-4 (tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo y butoxilo), alcocarbonilo C1-6 (tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo), tiol, alquiltio C1-4 (tal como metiltio, etiltio, propiltio y butiltio), amino, mono- o di-(alquil C1-4)amino (tal como metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino y dietilamino), átomo de halógeno (tal como flúor, cloro, bromo, yodo), trihalometilo (tal como trifluorometilo), trihalometoxilo (tal como trifluorometoxilo), trihalometiltio (tal como trifluorometiltio), dihalometiltio (tal como difluorometiltio), grupo cíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s), ciano y nitro. Pueden sustituirse de uno a cuatro de estos sustituyentes opcionales en la posición sustituible. En este caso, grupo cíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s) como sustituyente de anillo carbocíclico en "anillo carbocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente tiene el mismo significado que el "grupo cíclico" anteriormente mencionado en el anillo cíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s) representado por B. Sustituyente de grupo cíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s) como sustituyente de anillo carbocíclico en "anillo carbocíclico opcionalmente con un(os)

sustituyente(s)" como sustituyente tiene el mismo significado que el sustituyente de anillo carbocíclico anteriormente mencionado como sustituyente de "alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente. Pueden sustituirse de uno a cuatro de estos sustituyentes opcionales en la posición sustituible. Anillo heterocíclico en "anillo heterocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente significa anillo heterocíclico aromático, monocíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o átomos de azufre. Anillo heterocíclico aromático, monocíclico, de 3-15 miembros, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o átomos de azufre del anillo heterocíclico aromático, monocíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o átomos de azufre significa, en concreto, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, beta-carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatiina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina y perimidina. Anillo heterocíclico aromático, monocíclico, de 3-15 miembros, saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o átomos de azufre del anillo heterocíclico aromático, monocíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno o átomos de azufre significa, en concreto, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobencimidazol, perhidrobencimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano y benzoditiano. En este caso, sustituyente de anillo heterocíclico tiene el mismo significado que el sustituyente anteriormente mencionado en "anillo carbocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s)". Pueden sustituirse de uno a cuatro de estos sustituyentes opcionales en la posición sustituible. Sustituyente en "hidroxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)", "tiol opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" y "amino opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente significa alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s) (tiene el mismo significado que el "alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" anteriormente mencionado), anillo carbocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s) (tiene el mismo significado que el "anillo carbocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" anteriormente mencionado), anillo heterocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s) (tiene el mismo significado que el "anillo heterocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" anteriormente mencionado), alquilsulfonilo (alquilsulfonilo C1-4, tal como metilsulfonilo y etilsulfonilo), (anillo heterocíclico)-sulfonilo ((anillo heterocíclico C6-10)-sulfonilo, tal como fenilsulfonilo) y acilo. En este caso, acilo significa (1) alquilcarbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (2) alquenilcarbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (3) alquilcarbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (4) (anillo carbocíclico)-carbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s) y (5) (anillo heterocíclico)-carbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s). Pueden sustituirse de uno a cuatro de estos sustituyentes opcionales en la posición sustituible. Alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s) en "alquilcarbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" tiene el mismo significado que el "alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" anteriormente mencionado. Alquenilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s) en "alquenilcarbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" tiene el mismo significado que el "alquenilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" anteriormente

mencionado. Alquinilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s) en "alquinilcarbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" tiene el mismo significado que el "alquinilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" anteriormente mencionado. Anillo carbocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s) en "(anillo carbocíclico)-carbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" tiene el mismo significado que el "anillo carbocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" anteriormente mencionado. Anillo heterocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s) en "(anillo heterocíclico)-carbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" tiene el mismo significado que el "anillo heterocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" anteriormente mencionado. "Carbamoilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente significa, en concreto, carbamoilo sin sustituyente, N-mono-(alquil C1-4)-carbamoilo (tal como N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo y N-butilcarbamoilo), N,N-di-(alquil C1-4)-carbamoilo (tal como N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-diethylcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo y N,N-dibutilcarbamoilo), 1-piperidilcarbonilo. "Sulfamoilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente significa, en concreto, sulfamoilo sin sustituyente, N-mono-(alquil C1-4)-sulfamoilo (tal como N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-propilsulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo y N-butilsulfamoilo) y N,N-di-(alquil C1-4)-sulfamoilo (tal como N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-diethylsulfamoilo, N,N-dipropilsulfamoilo y N,N-dibutilsulfamoilo).

En la memoria descriptiva, anillo de carbono monocíclico C3-15 significa, en concreto, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno y benceno.

En la memoria descriptiva, anillo heterocíclico aromático, monocíclico, de 3-15 miembros, saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno y/o átomos de azufre significa, en concreto, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano y similares. En la memoria descriptiva, anillo heterocíclico aromático, bicíclico o tricíclico, de 4-15 miembros, saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno y/o átomos de azufre significa, en concreto, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditanafaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, beta-carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatiina, tiantreno, fanantridina, fanantrolina, perimidina, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobencimidazol, perhidrobencimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano, benzoditiano, azaespiro[4.4]nonano, oxazaespiro[4.4]nonano, dioxaespiro[4.4]nonano, azaespiro[4.5]decano, tiazoespiro[4.5]decano, dioxaespiro[4.5]decano, oxazaespiro[4.5]decano, azaespiro[5.5]undecano, oxaespiro[5.5]undecano, dioxaespiro[5.5]undecano, azabicyclo[2.2.1]heptano, oxabicyclo[2.2.1]heptano, azabicyclo[3.1.1]heptano, azabicyclo[3.2.1]octano, oxabicyclo[3.2.1]octano, azabicyclo[2.2.2]octano, diazabicyclo[2.2.2]octano, tetrahidro-beta-carbolina, hexahidroazepino[3.4-b]indol, hexahidroazepinoindazol, hexahidropirazolopiridoazepina, tetrahidropirazoloisoquinolina y tetrahidropirazonaftiridina.

En la memoria descriptiva, anillo heterocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de 1-2 átomo(s) de oxígeno, 1-2 átomo(s) de nitrógeno y/o 1-2 átomo(s) de azufre significa, en concreto, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianafaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, carbazol, beta-carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina, perimidina, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobencimidazol, perhidrobencimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano, benzoditiano, azaespiro[4.4]nonano, oxazaespiro[4.4]nonano, dioxaespiro[4.4]nonano, azaespiro[4.5]decano, tiaespiro[4.5]decano, ditiaespiro[4.5]decano, dioxaespiro[4.5]decano, oxazaespiro[4.5]decano, azaespiro[5.5]undecano, oxaespiro[5.5]undecano, dioxaespiro[5.5]undecano, azabicyclo[2.2.1]heptano, oxabicyclo[2.2.1]heptano, azabicyclo[3.1.1]heptano, azabicyclo[3.2.1]octano, oxabicyclo[3.2.1]octano, azabicyclo[2.2.2]octano, diazabicyclo[2.2.2]octano, tetrahidro-beta-carbolina y hexahidroazepino[3.4-b]indol.

En la memoria descriptiva, anillo carbocíclico saturado significa, en concreto, ciclopropano, ciclobutano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclonoano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, perhidroindeno, perhidronaftaleno, perhidroheptaleno, espiro[4.4]nonano, espiro[4.5]decano, espiro[5.5]undecano, bicyclo[2.2.1]heptano, bicyclo[3.1.1]heptano, bicyclo[2.2.2]octano, adamantano y noradamantano.

En la memoria descriptiva, anillo carbocíclico insaturado significa, en concreto, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, azuleno, indeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, heptaleno, bifenileno, as-indaceno, s-indaceno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno, fenaleno, fenantreno, antraceno, bicyclo[2.2.1]hept-2-eno, bicyclo[3.1.1]hept-2-eno y bicyclo[2.2.2]oct-2-eno.

En la memoria descriptiva, anillo aromático significa, en concreto, benceno, azuleno, naftaleno, fenantreno, antraceno, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, tiadiazol, indol, isoindol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, quinolina, isoquinolina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, beta-carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, dibenzotiofeno, fenantridina, fenantrolina y perimidina.

En la memoria descriptiva, anillo no aromático significa, en concreto, ciclopropano, ciclobutano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclonoano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, heptaleno, perhidroheptaleno, bifenileno, as-indaceno, s-indaceno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno, fenaleno, espiro[4.4]nonano,

espiro[4.5]decano, espiro[5.5]undecano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.1]hept-2-eno, biciclo[3.1.1]heptano,
 biciclo[3.1.1]hept-2-eno, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.2.2]oct-2-eno, adamantano, noradamantano, azepina,
 diazepina, pirano, oxepina, tiopirano, tiepina, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiazina, tiadiazina,
 5 tiazepina, tiadiazepina, indolizina, ditianaftaleno, quinolizina, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina,
 benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, xanteno,
 fenotiazina, fenoxazina, fenoxatiina, tiantreno, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina,
 triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina,
 dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina,
 dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina,
 10 dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano,
 dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno,
 tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol,
 tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol
 (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol,
 15 tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina,
 dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina,
 perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina,
 dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina,
 tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina,
 dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno,
 perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol,
 dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina,
 perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina,
 perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina,
 25 tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, benzoxatiano,
 dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol,
 dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobencimidazol, perhidrobencimidazol, dihidrobenzazepina,
 tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina,
 tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina,
 30 perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno,
 perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano,
 cromano, benzoditolano, benzoditiano, azaespiro[4.4]nonano, oxazaespiro[4.4]nonano, dioxaespiro[4.4]nonano,
 azaespiro[4.5]decano, tiaespiro[4.5]decano, ditiaespiro[4.5]decano, dioxaespiro[4.5]decano, oxazaespiro[4.5]decano,
 35 azaespiro[5.5]undecano, oxaespiro[5.5]undecano, dioxaespiro[5.5]undecano, azabicciclo[2.2.1]heptano,
 oxabicciclo[2.2.1]heptano, azabicciclo[3.1.1]heptano, azabicciclo[3.2.1]octano, oxabicciclo[3.2.1]octano,
 azabicciclo[2.2.2]octano, diazabicciclo[2.2.2]octano, tetrahidro-beta-carbolina, hexahidroazepinoindol,
 hexahidroazepinoindazol, hexahidropirazolopiridoazepina, tetrahidropirazoloisoquinolina y
 tetrahidropirazolonaftiridina.

40 En la memoria descriptiva, anillo carbocíclico de anillo aromático significa benceno, azuleno, naftaleno, fenantreno y
 antraceno.

45 En la memoria descriptiva, anillo heterocíclico de anillo aromático significa, en concreto, pirrol, imidazol, triazol,
 tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, furano, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano,
 oxadiazol, tiadiazol, indol, isoindol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, indazol, quinolina,
 isoquinolina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol,
 bencimidazol, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, beta-carbolina, acridina, fenazina,
 dibenzofurano, dibenzotiofeno, fenantridina, fenantrolina y perimidina.

Los sustituyentes representados por R^3 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{16} tienen el mismo significado que el "sustituyente"
 en grupo cíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s) representado por B.

50 El sustituyente representado por R^{17} , R^{18} , R^{19} y R^{20} significa, en concreto, (1) alquilo opcionalmente con un(os)
 sustituyente(s), (2) alquenilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (3) alquinilo opcionalmente con un(os)
 sustituyente(s), (4) anillo carbocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (5) anillo heterocíclico
 opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (6) hidroxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (7) tiol
 opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (8) amino opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (9) carbamoilo
 opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (10) sulfamoilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (11) carboxilo,
 55 (12) alcóxicarbonilo (alcóxicarbonilo C1-6, tal como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo), (13) sulfó
 (-SO₃H), (14) sulfino, (15) fosfeno, (16) nitro, (17) ciano, (18) amidino, (19) grupo imino, (20) -B(OH)₂, (21)
 alquilsulfínilo (alquilsulfínilo C1-4 tal como metilsulfínilo y etilsulfínilo), (22) (anillo aromático)-sulfínilo ((anillo
 aromático C6-10)-sulfínilo tal como fenilsulfínilo), (23) alquilsulfonilo (alquilsulfonilo C1-4 tal como metilsulfonilo y
 etilsulfonilo), (24) (anillo aromático)-sulfonilo ((anillo aromático C6-10)-sulfonilo tal como fenilsulfonilo), (25) acilo
 60 (alcanoilo C1-6, tal como formilo, acetilo, propanoilo y pivaloilo, (anillo aromático C6-10)-carbonilo, tal como
 benzoilo), (26) oxo, (27) tioxo y (28) alcóxiimino (C1-6)metilo (tal como (metóxiimino)metilo). Pueden sustituirse de
 uno a cinco de estos sustituyentes opcionales en la posición sustituible. Alquilo en el "alquilo opcionalmente con
 un(os) sustituyente(s)" como sustituyente significa, en concreto, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo,

5 sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, icosilo y alquilo C1-20 de cadena lineal o de cadena ramificada. En este caso, sustituyente de alquilo significa, en concreto, hidroxilo, amino, carboxilo, nitro, mono- o di- (alquil C1-6)amino (tal como metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino y dietilamino), N-(anillo aromático)-amino (tal como N-fenilamino), N-(anillo aromático)-N-alquilamino (tal como N-fenil-N-metilamino, N-fenil-N-etilamino, N-fenil-N-propilamino, N-fenil-N-butilamino, N-fenil-N-pentilamino y N-fenil-N-hexilamino), acilamino, N-acil-N-alquilamino, alcoxilo C1-6 (tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo y hexiloxilo), (cicloalquil C3-7)-alcoxilo C1-6 (tal como ciclohexilmetiloxilo y ciclopentiletiloxilo), cicloalquilo C3-7 (tal como ciclohexiloxilo), aralquilo C7-15 (tal como benciloxilo, fenetiloxilo, fenilpropiloxilo, naftilmetiloxilo y naftiletiloxilo), fenoxilo, alcoxicarbonilo C1-6 (tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo), alquilcarboniloxilo C1-6 (tal como acetoxilo y etilcarboniloxilo), alquiltio C1-4 (tal como metiltio, etiltio, propiltio y butiltio), alquilsulfonilo (alquilsulfonilo C1-4, tal como metilsulfonilo y etilsulfonilo), (anillo aromático)-sulfonilo ((anillo aromático C6-10)-sulfonilo, tal como fenilsulfonilo), oxo, anillo carbocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s) y anillo heterocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s). Pueden sustituirse de uno a cuatro de estos sustituyentes opcionales en la posición sustituable. En este caso, acilamino y acilo en N-acil-N-(alquil C1-6) amino como sustituyente de alquilo tienen el mismo significado que el "hidroxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" mencionado a continuación como sustituyente, acilo en "tiol opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" y "amino opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente. "Alquilo" en N-acil-N-alquilamino significa, en concreto, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, icosilo y alquilo C1-20 lineal o ramificado. Anillo carbocíclico como sustituyente de alquilo significa anillo carbocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, C3 -15, opcionalmente saturado o insaturado. Anillo carbocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, C3 -15, opcionalmente saturado o insaturado significa, en concreto, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, heptaleno, perhidroheptaleno, bifenileno, as-indaceno, s-indaceno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno, fenaleno, fenantreno y antraceno. Además, anillo carbocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, C3-15, opcionalmente saturado o insaturado incluyendo anillo carbocíclico bicíclico con unión espiro y anillo carbocíclico bicíclico con unión en puente significa, en concreto, espiro[4.4]nonano, espiro[4.5]decano, espiro[5.5]undecano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.1]hept-2-eno, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[3.1.1]hept-2-eno, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.2.2]oct-2-eno, adamantano, noradamantano y similares. En este caso, sustituyente de anillo carbocíclico como sustituyente de alquilo significa, en concreto, alquilo C1-8 (tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares), hidroxilo, amino, carboxilo, nitro, mono- o di-(alquil C1-6)-amino (tal como metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino y dietilamino), alcoxilo C1-6 (tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo y hexiloxilo), alcoxicarbonilo C1-6 (tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo), alquilcarboniloxilo C1-6 (tal como acetoxilo y etilcarboniloxilo), alquiltio C1-4 (tal como metiltio, etiltio, propiltio y butiltio), átomo de halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo) y trihalometilo (tal como trifluorometilo). Pueden sustituirse de uno a cuatro de estos sustituyentes opcionales en la posición sustituable. Anillo heterocíclico como sustituyente de alquilo significa anillo heterocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de un(os) átomo(s) de oxígeno, un(os) átomo(s) de nitrógeno y/o un(os) átomo(s) de azufre. Anillo heterocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de un(os) átomo(s) de oxígeno, un(os) átomo(s) de nitrógeno y/o un(os) átomo(s) de azufre significa, en concreto, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiopeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, beta-carbolina, acridina, fenazina, dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatiina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina y perimidina. Anillo heterocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de un(os) átomo(s) de oxígeno, un(os) átomo(s) de nitrógeno y/o un(os) átomo(s) de azufre de anillo heterocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de un(os) átomo(s) de oxígeno, un(os) átomo(s) de nitrógeno y/o un(os) átomo(s) de azufre significa, en concreto, aziridina, azetidina, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropiridazina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina,

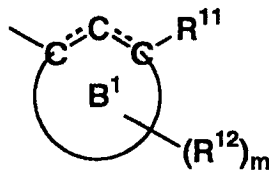
tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobencimidazol, perhidrobencimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, ditiano, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano y benzoditiano. En este caso, el sustituyente de anillo heterocíclico como sustituyente de alquilo significa alquilo C1-8 (tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo), hidroxilo, amino, carboxilo, nitro, mono- o di-(alquil C1-C6)-amino (tal como metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino y dietilamino), alcoxilo C1-6 (tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo y hexiloxilo), alcoxicarbonilo C1-6 (tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo), alquilcarboniloxilo C1-6 (tal como acetoxilo y etilcarboniloxilo), alquiltio C1-4 (tal como metiltio, etiltio, propiltio y butiltio) y átomo de halógeno (tal como flúor, cloro, bromo y yodo). Pueden sustituirse de uno a cuatro de estos sustituyentes opcionales en la posición sustituible. Alquenilo en "alquenilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente significa alquenilo C2-6 de cadena lineal o de cadena ramificada, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo. En este caso, sustituyentes de alquenilo tienen el mismo significado que el sustituyente anteriormente mencionado en "alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)". Alquinilo en "alquinilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente significa alquinilo C2-6 de cadena lineal o de cadena ramificada, tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. En este caso, sustituyentes de alquinilo tienen el mismo significado que el sustituyente anteriormente mencionado en "alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)". Anillo carbocíclico en "anillo carbocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente significa anillo carbocíclico, monocíclico, bicíclico o tricíclico, C3-15, opcionalmente saturado o insaturado. Anillo carbocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, C3-15, opcionalmente saturado o insaturado significa, en concreto, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclonoano, ciclodecano, cicloundecano, ciclododecano, ciclotridecano, ciclotetradecano, ciclopentadecano, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclopentadieno, ciclohexadieno, cicloheptadieno, ciclooctadieno, benceno, pentaleno, perhidropentaleno, azuleno, perhidroazuleno, indeno, perhidroindeno, indano, naftaleno, dihidronaftaleno, tetrahidronaftaleno, perhidronaftaleno, heptaleno, perhidroheptaleno, bifenileno, as-indaceno, s-indaceno, acenaftileno, acenafteno, fluoreno, fenaleno, fenantreno, antraceno y similares. Además, anillo carbocíclico aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado incluye anillo carbocíclico bicíclico con unión espiro y anillo carbocíclico bicíclico con unión en puente. En concreto, espiro[4.4]nonano, espiro[4.5]decano, espiro[5.5]undecano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.1]hept-2-eno, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[3.1.1]hept-2-eno, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.2.2]oct-2-eno, adamantano y noradamantano. En este caso, sustituyente de anillo carbocíclico significa, en concreto, alquilo C1-4 (tal como metilo, etilo, propilo y butilo), alquenilo C2-4 (tal como etenilo, propenilo y butenilo), alquinilo C2-4 (tal como etinilo, propinilo, butinilo y similares), hidroxilo, alcoxilo C1-4 (tal como metoxilo, etoxilo, propoxilo y butoxilo), alcoxicarbonilo C1-6 (tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo), tiol, alquiltio C1-4 (tal como metiltio, etiltio, propiltio y butiltio), amino, mono- o di-(alquil C1-4)amino (tal como metilamino, etilo amino, propilamino, dimetilamino y dietilamino), átomo de halógeno (tal como flúor, cloro, bromo y yodo), trihalometilo (tal como trifluorometilo), trihalometoxilo (tal como trifluorometoxilo), trihalometiltio (tal como trifluorometiltio), dihalometiltio (tal como difluorometiltio), ciano y nitro. Pueden sustituirse de uno a cuatro de estos sustituyentes opcionales en la posición sustituible. Anillo heterocíclico en "anillo heterocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente significa anillo heterocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de un(os) átomo(s) de oxígeno, un(os) átomo(s) de nitrógeno y/o un(os) átomo(s) de azufre. Anillo heterocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de un(os) átomo(s) de oxígeno, un(os) átomo(s) de nitrógeno y/o un(os) átomo(s) de azufre de anillo heterocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de un(os) átomo(s) de oxígeno, un(os) átomo(s) de nitrógeno y/o un(os) átomo(s) de azufre significa, en concreto, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, azepina, diazepina, furano, pirano, oxepina, tiofeno, tiopirano, tiepina, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, furazano, oxadiazol, oxazina, oxadiazina, oxazepina, oxadiazepina, tiadiazol, tiazina, tiadiazina, tiazepina, tiadiazepina, indol, isoindol, indolizina, benzofurano,

isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, ditianaftaleno, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, purina, ftalazina, pteridina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, cromeno, benzoxepina, benzoxazepina, benzoxadiazepina, benzotiepina, benzotiazepina, benzotiadiazepina, benzazepina, benzodiazepina, benzofurazano, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, beta-carbolina, acridina, fenazina, 5 dibenzofurano, xanteno, dibenzotiofeno, fenotiazina, fenoxazina, fenoxatiina, tiantreno, fenantridina, fenantrolina y perimidina. Anillo heterocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de un(os) átomo(s) de oxígeno, un(os) átomo(s) de nitrógeno y/o un(os) átomo(s) de azufre de anillo heterocíclico aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico, de 3-15 miembros, opcionalmente saturado o insaturado, que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de un(os) átomo(s) de oxígeno, un(os) átomo(s) de nitrógeno y/o un(os) átomo(s) de azufre significa, en concreto, aziridina, azetidina, 10 pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, triazolina, triazolidina, tetrazolina, tetrazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, piperidina, dihidropirazina, tetrahidropirazina, piperazina, dihidropirimidina, tetrahidropirimidina, perhidropirimidina, dihidropiridazina, tetrahidropiridazina, perhidropiridazina, dihidroazepina, tetrahidroazepina, perhidroazepina, dihidrodiazepina, tetrahidrodiazepina, perhidrodiazepina, perhidroazepina, oxirano, oxetano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidropirano, tetrahidropirano, dihidrooxepina, tetrahidrooxepina, perhidrooxepina, tiirano, tietano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, dihidrotiopirano, tetrahidrotiopirano, dihidrotiepina, tetrahidrotiepina, perhidrotiepina, dihidrooxazol, tetrahidrooxazol (oxazolidina), dihidroisoxazol, tetrahidroisoxazol (isoxazolidina), dihidrotiazol, tetrahidrotiazol (tiazolidina), dihidroisotiazol, tetrahidroisotiazol (isotiazolidina), dihidrofurazano, tetrahidrofurazano, dihidrooxadiazol, tetrahidrooxadiazol (oxadiazolidina), dihidrooxazina, 20 tetrahidrooxazina, dihidrooxadiazina, tetrahidrooxadiazina, dihidrooxazepina, tetrahidrooxazepina, perhidrooxazepina, dihidrooxadiazepina, tetrahidrooxadiazepina, perhidrooxadiazepina, dihidrotiadiazol, tetrahidrotiadiazol (tiadiazolidina), dihidrotiazina, tetrahidrotiazina, dihidrotiadiazina, tetrahidrotiadiazina, dihidrotiazepina, tetrahidrotiazepina, perhidrotiazepina, dihidrotiadiazepina, tetrahidrotiadiazepina, perhidrotiadiazepina, morfolina, tiomorfolina, oxatiano, indolina, isoindolina, dihidrobenzofurano, perhidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, perhidroisobenzofurano, dihidrobenzotiofeno, perhidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, perhidroisobenzotiofeno, dihidroindazol, perhidroindazol, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, perhidroquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, perhidroisoquinolina, dihidroftalazina, tetrahidroftalazina, perhidroftalazina, dihidronaftiridina, tetrahidronaftiridina, perhidronaftiridina, dihidroquinoxalina, tetrahidroquinoxalina, perhidroquinoxalina, dihidroquinazolina, tetrahidroquinazolina, perhidroquinazolina, dihidrocinolina, tetrahidrocinolina, perhidrocinolina, benzoxatiano, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazina, pirazinomorfolina, dihidrobenzoxazol, perhidrobenzoxazol, dihidrobenzotiazol, perhidrobenzotiazol, dihidrobencimidazol, perhidrobencimidazol, dihidrobenzazepina, tetrahidrobenzazepina, dihidrobenzodiazepina, tetrahidrobenzodiazepina, benzodioxepano, dihidrobenzoxazepina, tetrahidrobenzoxazepina, dihidrocarbazol, tetrahidrocarbazol, perhidrocarbazol, dihidroacridina, tetrahidroacridina, perhidroacridina, dihidrodibenzofurano, dihidrodibenzotiofeno, tetrahidrodibenzofurano, tetrahidrodibenzotiofeno, perhidrodibenzofurano, perhidrodibenzotiofeno, dioxolano, dioxano, ditiolano, dítiano, dioxaindano, benzodioxano, cromano, benzoditiolano y benzoditiano. En este caso, sustituyentes de anillo heterocíclico tienen el mismo significado que el sustituyente anteriormente mencionado en "anillo carbocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s)". Pueden sustituirse de uno a cuatro de estos sustituyentes opcionales en la posición sustituible. 40 Sustituyente en "hidroxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)", "tiol opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" y "amino opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente significa alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s) (tiene los mismos significados que el "alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" anteriormente mencionado), anillo carbocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s) (tiene los mismos significados que el "anillo carbocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" anteriormente mencionado), anillo heterocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s) (tiene los mismos significados que el anillo heterocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s) anteriormente mencionado), alquilsulfonilo (alquilsulfonilo C1-4, tal como metilsulfonilo y etilsulfonilo), (anillo heterocíclico)-sulfonilo ((anillo heterocíclico C6-10)-sulfonilo, tal como fenilsulfonilo) y acilo. En este caso, acilo significa (1) alquilcarbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (2) alquenilcarbonil-alquilcarbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), (3) alquiniilcarbonil-alquilcarbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s) y (5) (anillo heterocíclico)-carbonil-alquilcarbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s). Pueden sustituirse de uno a cuatro de estos sustituyentes opcionales en la posición sustituible. Alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s) en "alquilcarbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" tiene los mismos significados que el "alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" anteriormente mencionado. Alquenilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s) en "alquenilcarbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" tiene los mismos significados que el "alquenilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" anteriormente mencionado. Alquiniilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s) en "alquiniilcarbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" tiene los mismos significados que el "alquiniilcarbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" anteriormente mencionado. Anillo carbocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s) en "carbocíclico carbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" tiene los mismos significados que el "carbocíclico carbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" anteriormente mencionado. Anillo heterocíclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s) en "(anillo heterocíclico)-carbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" tiene los mismos significados que el "(anillo heterocíclico)-carbonilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" anteriormente mencionado. "Carbamoilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente significa carbamoilo sin sustituyente, N-mono-(alquil C1-4)-carbamoilo (tal como N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo y N-butilcarbamoilo), N,N-di-(alquil C1-4)-carbamoilo (tal como N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N,N-dipropilcarbamoilo y N,N-

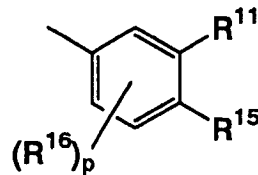
dibutylcarbamoilo), 1-piperidilcarbonilo. "Sulfamoilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s)" como sustituyente significa sulfamoilo sin sustituyente, N-mono-(alquil C1-4)-sulfamoilo (tal como N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N-propilsulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo y N-butilsulfamoilo), N,N-di-(alquil C1-4)-sulfamoilo (tal como N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N,N-dipropilsulfamoilo y N,N-dibutilsulfamoilo).

- 5 En la memoria descriptiva, sustituyente de cadena significa alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), alquenilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), alquinilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s). En concreto, alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s) o alquenilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), alquinilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s) indicado como "sustituyente" en el anillo ciclico opcionalmente con un(os) sustituyente(s) representado por B.
- 10 B es un grupo ciclico seleccionado de benceno, piridina, oxazol, tiofeno, furano o pirimidina, y preferiblemente benceno o piridina.

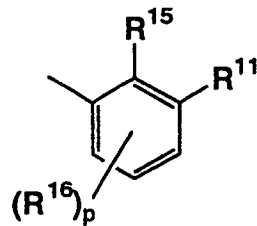
El anillo carbociclico B es preferiblemente un anillo carbociclico con al menos 2 sustituyentes y más preferiblemente



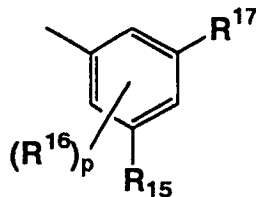
- 15 (en el que todos los símbolos tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados). De manera adicionalmente preferible



(en el que todos los símbolos tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados),

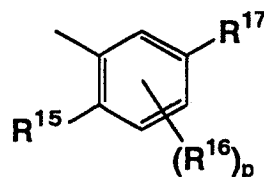


(en el que todos los símbolos tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados),

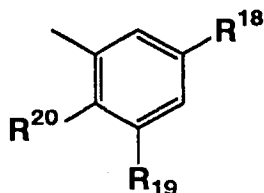


20

(en el que todos los símbolos tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados),

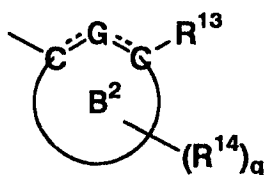


(en el que todos los símbolos tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados), o



(en el que todos los símbolos tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados).

- 5 El anillo heterocíclico B es preferiblemente un anillo heterocíclico con al menos 2 sustituyentes y más preferiblemente



(en el que todos los símbolos tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados).

X es un enlace sencillo.

Y es carbonilo o tiocarbonilo.

- 10 Z es -NH-.

R¹ como sustituyente de A es preferiblemente un alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s) y más preferiblemente metilo sustituido con anillo heterocíclico, etoximetilo, isopropilo, n-butilo, 3-metilbutilo, 1-etilpropilo, 2-etilbutilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo.

R² es hidroxilo.

- 15 R¹¹ es preferiblemente alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), hidroxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), amino opcionalmente con un(os) sustituyente(s), alcóxicarbonilo, ciano o átomo de halógeno y más preferiblemente trifluorometilo, fenoxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), ciclohexiloxilo, ciano, átomo de flúor o átomo de cloro.

- 20 R¹² es preferiblemente alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), hidroxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), amino opcionalmente con un(os) sustituyente(s), alcóxicarbonilo, ciano o átomo de halógeno y más preferiblemente trifluorometilo, fenoxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), ciclohexiloxilo, ciano, átomo de flúor o átomo de cloro.

- 25 R¹³ es preferiblemente alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), hidroxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), amino opcionalmente con un(os) sustituyente(s), alcóxicarbonilo, ciano o átomo de halógeno y más preferiblemente trifluorometilo, fenoxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), ciclohexiloxilo, ciano, átomo de flúor o átomo de cloro.

- 30 R¹⁴ es preferiblemente alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), hidroxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), amino opcionalmente con un(os) sustituyente(s), alcóxicarbonilo, ciano o átomo de halógeno y más preferiblemente trifluorometilo, fenoxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), ciclohexiloxilo, ciano, átomo de flúor o átomo de cloro.

R¹⁵ es preferiblemente alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), hidroxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), amino opcionalmente con un(os) sustituyente(s), alcóxicarbonilo, ciano o átomo de halógeno y más preferiblemente trifluorometilo, fenoxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), ciclohexiloxilo, ciano, átomo de flúor o átomo de cloro.

- 35 R¹⁶ es preferiblemente alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), hidroxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), amino opcionalmente con un(os) sustituyente(s), alcóxicarbonilo, ciano o átomo de halógeno y más preferiblemente trifluorometilo, fenoxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), ciclohexiloxilo, ciano, átomo de flúor o átomo de cloro.

R¹⁷ es preferiblemente hidroxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), amino opcionalmente con un(os)

sustituyente(s), alcoxycarbonilo o ciano y más preferiblemente fenoxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), ciclohexiloxilo o ciano.

R¹⁸ es preferiblemente hidroxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), amino opcionalmente con un(os) sustituyente(s), alcoxycarbonilo o ciano y más preferiblemente fenoxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), ciclohexiloxilo o ciano.

R¹⁹ es preferiblemente hidroxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), amino opcionalmente con un(os) sustituyente(s), alcoxycarbonilo o ciano y más preferiblemente fenoxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), ciclohexiloxilo o ciano.

R²⁰ es preferiblemente hidroxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), amino opcionalmente con un(os) sustituyente(s), alcoxycarbonilo o ciano y más preferiblemente fenoxilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), ciclohexiloxilo o ciano.

r es preferiblemente 0 o un número entero de 1 a 2 y más preferiblemente 0.

m es preferiblemente 0 o un número entero de 1 a 2 y más preferiblemente 0.

G es preferiblemente átomo de carbono, átomo de nitrógeno o átomo de oxígeno y más preferiblemente átomo de carbono o átomo de nitrógeno.

p es preferiblemente 0 ó 1 y más preferiblemente 0.

q es preferiblemente un número entero de 1 a 2 y más preferiblemente 1.

En la presente invención, se incluyen todos los isómeros a menos que se especifique lo contrario. Por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxilo, alquiltio, alquileo, alquenoileno, alquinoileno incluyen los lineales o ramificados. Además, también se incluyen en la presente invención isómeros con doble enlace, anillo, anillo condensado (isómero E, Z, cis, trans), isómeros generados a partir de átomo(s) de carbono asimétricos (isómero R, S, alfa, beta, enantiómero, diastereómero), isómero ópticamente activo (isómero D, L, d, l), compuestos polares generados mediante separación cromatográfica (compuesto más polar, compuesto menos polar), compuestos en equilibrio, isómero rotacional, mezclas de los mismos a una razón intencionada y mezclas racémicas.

Los compuestos representados por la fórmula (I) pueden convertirse en las sales farmacéuticamente aceptables mediante medios convencionales. Como sales farmacéuticamente aceptables, se prefieren sales solubles en agua.

Las sales farmacéuticamente aceptables en el compuesto de la presente invención incluyen, por ejemplo; sales de metales alcalinos (tales como potasio, sodio y litio), sales de metales alcalinotérreos (tales como calcio y magnesio), sales de amonio (tal como sales de tetrametilamonio y sales de tetrabutilamonio), sales de aminas orgánicas (tales como trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina, lisina, arginina y N-metil-D-glucamina), sales de adición de ácido (por ejemplo, sales de ácido inorgánico (tal como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato y nitrato) y sales de ácido orgánico (tal como acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato y gluconato)).

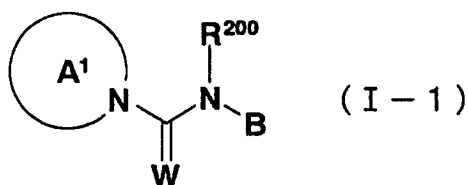
En la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen solvato o solvatos de sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, sales de amonio, sales de amina orgánica o sales de adición de ácido en los compuestos anteriormente mencionados en la presente invención.

Se prefieren disolventes no tóxicos y solubles en agua. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, hidratos y disolventes de los alcoholes (tales como etanol).

Procedimientos para la preparación del compuesto de la presente invención:

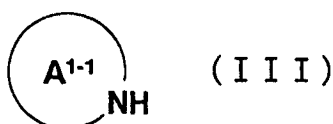
El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (I) puede prepararse mediante los siguientes procedimientos y los procedimientos mostrados en los ejemplos. Además, pueden usarse componentes como sales en cada uno de los siguientes procedimientos para la preparación. Como estas sales, se usan las sales descritas como sales farmacéuticamente aceptables en la fórmula (I) anteriormente mencionada.

Un compuesto representado por la fórmula (I-1):



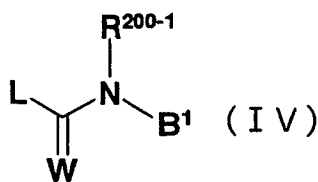
(en la que A^1 es un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno; W es oxígeno o azufre; R^{200} es hidrógeno; y otros símbolos tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados) puede prepararse mediante los siguientes procedimientos.

- 5 Un compuesto representado por la fórmula (I-1) puede prepararse sometiendo a una reacción un compuesto representado por la fórmula (III);



(en la que A^{1-1} tiene los mismos significados que A^1 , y carboxilo, hidroxilo, amino o tiol que comprenden los grupos representados por A^{1-1} , si es necesario, están protegidos con un grupo protector) con un compuesto representado por la fórmula (IV);

10



(en la que L es un grupo saliente (tal como halógeno o imidazolilo y similares), B^1 y R^{200-1} tienen los mismos significados que B y R^{200} , y carboxilo, hidroxilo, amino o tiol que contienen los grupos representados por B^1 y R^{200-1} , si es necesario, están protegidos con un grupo protector. Otros símbolos tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados), seguido opcionalmente por una reacción de desprotección.

15

Se lleva a cabo una reacción de un compuesto representado por la fórmula (III) con un compuesto representado por la fórmula (IV) mediante los siguientes procedimientos. Por ejemplo, se hace reaccionar un compuesto representado por la fórmula (III) con un compuesto representado por la fórmula (IV) en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahydrofurano y similares) en presencia de una base (tal como piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina y similares) a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo.

20

Además, se hace reaccionar un compuesto representado por la fórmula (III) con un compuesto representado por la fórmula (IV) en un disolvente orgánico (tal como dioxano, tetrahydrofurano, dietil éter y similares) usando una disolución acuosa alcalina (tal como disolución acuosa de bicarbonato de sodio o disolución de hidróxido de sodio y similares) a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo.

25

La reacción de desprotección de un grupo protector para carboxilo, hidroxilo, amino o tiol se conoce e incluye;

- (1) hidrólisis alcalina,
- (2) reacción de desprotección en condiciones ácidas,
- (3) reacción de desprotección mediante hidrogenolisis,
- (4) reacción de desprotección de un grupo sililo,
- (5) reacción de desprotección usando metales,
- (6) reacción de desprotección usando complejos de metales y similares.

Estos métodos se describen en concreto de la siguiente manera.

(1) La reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como metanol, tetrahydrofurano o dioxano y similares) usando un hidróxido de un metal alcalino (tal como

35

hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio y similares), un hidróxido de metal alcalinotérreo (tal como hidróxido de bario o hidróxido de calcio y similares), un carbonato (tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio y similares), una disolución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos a una temperatura de 0 a 40°C.

5 (2) La reacción de desprotección en condiciones ácidas se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, cloroformo, dioxano, acetato de etilo o anisol y similares) en presencia o ausencia de 2,2,2-trifluoroetanol en un ácido orgánico (tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o p-tosilato y similares), un ácido inorgánico (tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico y similares) o una mezcla de los mismos (tales como bromuro de hidrógeno/ácido acético y similares) a una temperatura de 0 a 100°C.

10 (3) La reacción de desprotección mediante hidrogenolisis se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente (tal como éteres (tales como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano o dietil éter y similares), alcoholes (tales como metanol o etanol y similares), bencenos (tales como benceno o tolueno y similares), cetonas (tales como acetona o metil etil cetona y similares), nitrilos (tales como acetonitrilo y similares), amidas (tales como dimetilformamida y similares), agua, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mixto de al menos dos de estos y similares) en presencia de un catalizador (tal como paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio-carbono, óxido de platino o níquel Raney y similares) bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal o con presurización, o en presencia de formiato de amonio a una temperatura de 0 a 200°C.

(4) La reacción de desprotección de un grupo sililo se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico miscible con agua (tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo y similares) usando fluoruro de tetrabutilamonio a una temperatura de 0 a 40°C.

(5) La reacción de desprotección usando metales se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente ácido (ácido acético, disolución tampón a pH 4,2-7,2 o una mezcla de una disolución de los mismos y un disolvente orgánico de tetrahidrofurano y similares) en presencia de polvo de zinc, si es necesario con sonicación, a una temperatura de 0 a 40°C.

25 (6) La reacción de desprotección usando complejos de metales se lleva a cabo, por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, etanol y similares), agua o una mezcla de los mismos, en presencia de un reactivo de trampa (tal como hidruro de tributil-estaño, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina, pirrolidina y similares), un ácido orgánico (ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etil-hexanoico y similares) y/o sales de ácido orgánico (tales como 2-etilhexanoato de sodio, 2-etilhexanoato de potasio y similares), en presencia o ausencia de un reactivo de fosfina (tal como trifenilfosfina y similares), usando complejos de metales (tales como tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (II) y similares) a una temperatura de 0 a 40°C.

35 Además, la reacción de desprotección, excepto por los procedimientos anteriormente mencionados, puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

El grupo de protección para carboxilo incluye metilo, etilo, alilo, t-butilo, tricloroetilo, bencilo (Bn), fenacilo, p-metoxibencilo, tritilo, 2-clorotritilo o un portador de fase sólida unido de una estructura del mismo y similares.

40 El grupo de protección para hidroxilo incluye metilo, etilo, metoximetilo (MOM), 1-etoximetilo (EE), metoxietoximetilo (MEM), 2-tetrahidropirano (THP), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS), acetilo (Ac), pivaloilo, benzoilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, aliloxycarbonilo (Alloc), 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc) y similares.

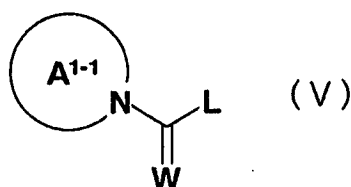
45 El grupo de protección de amino incluye benciloxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, aliloxycarbonilo (Alloc), 1-metil-1-(4-bifenil)etoxycarbonilo (Bpoc), trifluoroacetilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, benciloximetilo (BOM), 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM) y similares.

El grupo de protección de tiol incluye bencilo, metoxibencilo, metoximetilo (MOM), 2-tetrahidropirano (THP), difenilmetilo, acetilo (Ac) y similares.

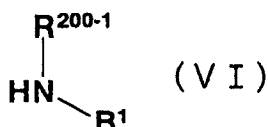
50 El grupo de protección para carboxilo, hidroxilo, amino o tiol no está particularmente limitado a los grupos anteriormente mencionados, siempre que pueda dejarse fácil y selectivamente. Por ejemplo, pueden usarse los descritos en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York, 1999.

Tal como entienden fácilmente los expertos en la técnica, un compuesto objeto de la presente invención puede producirse fácilmente usando una reacción de desprotección diferente dependiendo del uso.

El compuesto representado por la fórmula (I-1) también puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (V):



(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados) y un compuesto representado por la fórmula (VI):



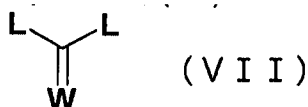
- 5 (en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados) a una reacción, seguido por reacción de desprotección de un grupo protector, si es necesario.

Se lleva a cabo una reacción de un compuesto representado por la fórmula (V) con un compuesto representado por la fórmula (VI) mediante el siguiente procedimiento. Por ejemplo, se hace reaccionar un compuesto representado por la fórmula (V) con un compuesto representado por la fórmula (VI) en presencia de una base (tal como piridina, trietilamina, dimetilaminolina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina y similares) en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano y similares) a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo.

15 O, puede hacerse reaccionar un compuesto representado por la fórmula (V) con un compuesto representado por la fórmula (VI) en un disolvente orgánico (tal como dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter y similares) usando una disolución acuosa alcalina (tal como disolución acuosa de bicarbonato de sodio o disolución de hidróxido de sodio y similares) a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo.

La reacción de desprotección de un grupo protector puede llevarse a cabo de la misma manera que la anteriormente mencionada.

- 20 También puede producirse el compuesto representado por la fórmula (I-1) sometiendo un compuesto representado por la fórmula (III), un compuesto representado por la fórmula (VI) y un compuesto representado por la fórmula (VII):



(en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados) a una reacción, seguido por reacción de desprotección de un grupo protector, si es necesario.

25 Se lleva a cabo una reacción de un compuesto representado por la fórmula (III), un compuesto representado por la fórmula (VI) con un compuesto representado por la fórmula (VII), por ejemplo, en un disolvente orgánico (tal como acetato de etilo, cloroformo, diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, benceno, tolueno y similares) o sin un disolvente, en presencia de un compuesto representado por la fórmula (III), un compuesto representado por la fórmula (VI) y un compuesto representado por la fórmula (VII) (tal como un compuesto de fosgeno (tal como fosgeno, tiofosgeno, trifosgeno (carbonato de bis(triclorometilo)) y similares), un compuesto de imidazol (tal como CDI (carbonildiimidazol), TCDI (tiocarbonildiimidazol) y similares) y una base (tal como piridina, trietilamina, dimetilaminolina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina y similares) a una temperatura de -20°C a la temperatura de reflujo.

Se prefiere llevar a cabo esta reacción en presencia de un gas inerte en condiciones anhidras.

35 La reacción de desprotección de un grupo protector puede llevarse a cabo de la misma manera que la anteriormente mencionada.

También pueden producirse los compuestos de la presente invención sometiendo un compuesto representado por la fórmula (III) y un compuesto representado por la fórmula (VIII):



a una reacción, seguido por reacción de desprotección de un grupo protector, si es necesario.

Puede llevarse a cabo una reacción de un compuesto representado por la fórmula (III) con un compuesto representado por la fórmula (VIII) en un disolvente orgánico (tal como tolueno, benceno, xileno, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, dietil éter, 1,2-dicloroetano y similares) a una temperatura de 0°C a la temperatura de reflujo.

- 5 Se prefiere llevar a cabo esta reacción en presencia de un gas inerte en condiciones anhidras.

La reacción de desprotección de un grupo protector puede llevarse a cabo de la misma manera que la anteriormente mencionada.

- 10 Los compuestos representados por las fórmulas (III), (IV), (V), (VI), (VII) y (VIII) se conocen en sí mismos o pueden producirse fácilmente mediante métodos conocidos, por ejemplo, los descritos en Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*.

Los compuestos de la presente invención pueden producirse usando ejemplos descritos en la presente memoria descriptiva o usando métodos conocidos, por ejemplo, los métodos combinados descritos en Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*.

- 15 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, tal como queda claro para los expertos en la técnica, puede llevarse a cabo una reacción con calentamiento usando un baño de agua, baño de aceite, baño de arena o con microondas.

En cada reacción en la presente memoria descriptiva, puede llevarse a cabo una reacción usando un reactivo soportado por fase sólida soportado en un polímero alto (tal como poliestireno, poliacrilamida, polipropileno y polietilenglicol).

- 20 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, puede purificarse un producto de reacción mediante un método de purificación general, por ejemplo, destilación a presión normal o reducida, cromatografía de líquidos de alta velocidad usando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía en capa fina, resina de intercambio iónico, resina eliminadora o cromatografía en columna, lavado, recristalización o similares. Puede llevarse a cabo la purificación en cada reacción o tras completarse varias reacciones.

- 25 Los compuestos de la presente invención son útiles como agente terapéutico y/o de prevención para una enfermedad debida a constricción o vasodilatación de vasos sanguíneos, por ejemplo, trastorno espasmódico cerebrovascular tras hemorragia subaracnoide o accidente cerebrovascular, trastorno espasmódico cardiovascular, hipertensión, enfermedad renal, infarto cardíaco, angina cardíaca, arritmia, facilitación de la tensión arterial portal implicada en cirrosis hepática y varicosidad implicada en cirrosis hepática. Además, la hipertensión incluye, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, hipertensión implicada en complicación de diabetes, nefropatía e hipertensión secundaria.

[Toxicidad]

La toxicidad del compuesto usado en la presente invención es baja y se confirmó que era lo bastante seguro para su uso como agente farmacéutico.

- 35 Disponibilidad industrial

[Aplicación para productos farmacéuticos]

- 40 El compuesto de la presente invención se une específicamente a EDG-5 e indica acción antagonista, por tanto se espera que sea útil en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad debida a constricción o vasodilatación de vasos sanguíneos provocada a través de EDG-5 mediante S1P. En particular, el compuesto es útil para un agente terapéutico y/o de prevención para una enfermedad debida a constricción de vasos sanguíneos, por ejemplo, trastorno espasmódico cerebrovascular tras hemorragia subaracnoide o accidente cerebrovascular, trastorno espasmódico cardiovascular, hipertensión, enfermedad renal, infarto cardíaco, angina cardíaca, arritmia, facilitación de la tensión arterial portal implicada en cirrosis hepática y varicosidad implicada en cirrosis hepática. Además, la hipertensión incluye, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, hipertensión implicada en complicación de diabetes, nefropatía e hipertensión secundaria.

O, el compuesto es útil en el tratamiento y/o la prevención de fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, asma, nefropatía, diabetes e hiperlipidemia.

El compuesto de la presente invención se administra normalmente a la totalidad o a una parte local de un cuerpo humano por vía oral o por vía parenteral.

- 50 Además, en la presente invención, el compuesto de la invención puede administrarse en combinación con otros fármacos con el fin de;

- (1) complementar y/o potenciar el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto,
- (2) mejorar la dinámica y absorción del compuesto y reducir la dosis, y/o
- (3) aliviar el efecto secundario del compuesto.

5 La combinación de fármacos puede administrarse por separado. Cuando se administran independientemente, pueden administrarse simultáneamente o con un periodo de retardo. La administración con un periodo de retardo incluye el método de administrar el compuesto de la invención antes que fármacos y viceversa; pueden administrarse por la misma vía o no.

Los fármacos de combinación anteriores tienen un efecto sobre cualquier efecto de prevención y/o tratamiento de enfermedad del compuesto de la invención que se complementa y/o potencia.

10 Otros agentes para compensar y/o potenciar el efecto de prevención y/o tratamiento del modulador de EDG-5 sobre la hipertensión incluyen un antagonista de calcio, un antagonista de la angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un agente diurético, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, prostaglandinas (denominadas a continuación en el presente documento "PG") o un antagonista de aldosterona.

15 Otros agentes para compensar y/o potenciar el efecto de prevención y/o tratamiento de los compuestos de la invención sobre enfermedad renal incluyen un esteroide, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, un inhibidor de la tromboxano sintetasa, un antagonista de receptor de leucotrieno, un antagonista de la angiotensina II, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un agente diurético o PG.

20 Otros agentes para compensar y/o potenciar el efecto de prevención y/o tratamiento de los compuestos de la invención sobre trastorno espasmódico cerebrovascular, trastorno espasmódico cardiovascular o similares tras hemorragia subaracnoide o accidente cerebrovascular incluyen un antagonista de calcio, un agente trombolítico, un antagonista de receptor de leucotrieno, un antagonista de endotelina, una sustancia antioxidante, un eliminador de radicales, un inhibidor de PARP, un agente de mejora funcional de astrocitos o un vasodilatador.

Otros agentes para compensar y/o potenciar el efecto de prevención y/o tratamiento de los compuestos de la invención sobre fibrosis incluyen un esteroide, un retinoide o una pirfenidona.

25 El antagonista de calcio incluye nifedipino, clorhidrato de benidipino, clorhidrato de diltiazem, clorhidrato de verapamilo, nisoldipino, nitrendipino, clorhidrato de bepridil, besilato de amlodipino y clorhidrato de lomerizina.

El antagonista de la angiotensina II incluye losartán, candesartán, valsartán, irbesartán, olmesartán y telmesartán.

30 El inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina incluye alacepril, clorhidrato de imidapril, clorhidrato de quinapril, clorhidrato de temocapril, clorhidrato de delapril, clorhidrato de benazepril, captoril, trandolapril, perindopril-erubumina, maleato de enalapril y lisinopril.

El fármaco diurético incluye manitol, furosemida, acetazolamida, diclofenamida, metazolamida, triclormetiazida, mefrusida, espironolactona y aminofilina.

El inhibidor de la fosfodiesterasa 4 incluye rolipram, cilomilast, Bay19-8004, NIK-616, roflumilast (BY-217), cipamfilina (BRL-61063), atizoram (CP-80633), SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, D-4396 e IC-485.

35 Las PG incluyen un agonista de receptor de PG y un antagonista de receptor de PG.

El receptor de PG incluye un receptor de PGE (EP1, EP2, EP3, EP4), un receptor de PGD (DP, CRTH2), un receptor de PGF (FP), un receptor de PGI (IP) y un receptor de TX (TP).

El antagonista de aldosterona incluye drospirenona, metirapona, canrenoato de potasio, canrenona, eplerenona y ZK-91857.

40 El inhibidor de la tromboxano sintetasa incluye clorhidrato de ozagrel e imitrodast sódico.

El agente trombolítico incluye alteplasa, uroquinasa, tisoquinasa, nasaruplaza, activador de plasminógeno tisular, pamiteplasa y monteplasa.

45 El esteroide incluye como medicamento interno o disolución inyectable, por ejemplo, acetato de cortisona, hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, butilacetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, triamcinolona, acetato de triamcinolona, acetónido de triamcinolona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona y betametasona.

50 El fármaco antiinflamatorio no esteroideo incluye sasapirina, ácido salicílico de sodio, aspirina, combinaciones de

5 aspirina-dialminato, diflunisal, indometacina, suprofen, ufenamato, dimetil-isopropil-azuleno, bufexamaco, felbinaco, diclofenaco, tolmetina sódica, clinoril, fenbufeno, napumetona, proglumetacina, indometacina-farnesilo, acetmetacina, maleato de proglumetacina, amfenaco sódico, mofezolaco, etodolaco, ibuprofeno, ibuprofeno-piconol, naproxeno, flurbiprofeno, flurbiprofeno-axetilo, ketoprofeno, fenoprofeno cálcico, tiaprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, loxoprofeno sódico, alminoprofeno, zaltoprofeno, ácido mefenámico, ácido mefenámico de aluminio, ácido tolfenámico, floctafenina, ketofenilbutazona, oxifenbutazona, piroxicam, tenoxicam, ampiroxicam, pomada Napageln, epirizol, clorhidrato de tiaramida, clorhidrato de tinoridina, emorfazona, sulpirina, migrenina, Saridon, Sedes G, Amipyllo N, sorbona, derivados de pilina para preparaciones contra la tos y el resfriado, acetaminofén, fenacetina, mesilato de dimetotiazina, combinaciones de simetrida y derivados distintos de pilina para preparaciones contra la tos y el resfriado.

La preparación de ergotamina incluye mesilato de dihidroergotamina y tartrato de ergotamina.

El agonista de serotonina incluye sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán, rizatriptán, eletriptán, almotriptán y frovatriptán.

El eliminador de radicales incluye Radicut.

15 El agente de mejora funcional de astrocitos incluye ONO-2506.

La proporción en peso del compuesto de la invención y otros fármacos no está particularmente limitada.

Pueden administrarse en combinación dos o más de otros fármacos arbitrarios.

20 La dosis del compuesto de la invención depende de la edad, el peso y el síntoma del paciente, el valor de recuperación, el método de administración y el tiempo de tratamiento. Sin embargo, en la práctica el compuesto de la invención se administra por vía oral una o varias veces al día cada una en una cantidad de desde 100 µg hasta 1000 mg por adulto, por vía parenteral una o varias veces al día cada una en una cantidad de desde 50 µg hasta 500 mg por adulto o se administra de manera continua en la vena durante de 1 hora a 24 horas al día.

25 El compuesto de la invención, o el fármaco de combinación con compuesto de la invención y el otro fármaco, puede administrarse en la composición de, por ejemplo, composiciones sólidas o composiciones líquidas cada una para administración oral o inyecciones, composiciones para uso externo, supositorios, soluciones oftálmicas e inhaladores.

Las composiciones sólidas para administración oral incluyen comprimidos preparados por compresión, pastillas, cápsulas, polvos y gránulos. Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

30 En tales composiciones sólidas, se usa(n) uno o más del/de los principio(s) activo(s) tal cual, o se usa(n) para prepararse de manera habitual mezclado(s), por ejemplo, con diluyentes (tales como lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina y almidón), aglutinante (tal como hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona y metasilicato-aluminato de magnesio), agentes disgregantes (tales como glicolato cálcico de celulosa), agentes lubricantes (tales como estearato de magnesio), estabilizantes, agentes adyuvantes para disolver (tales como ácido glutámico y ácido aspártico). Los comprimidos o las pastillas pueden recubrirse, si es necesario, con agentes de recubrimiento (tales como azúcar, gelatina, hidroxipropilcelulosa y ftalato de hidroxipropilcelulosa) o pueden recubrirse con dos o más películas. Además, se incluyen cápsulas de materiales absorbibles tales como gelatina.

35 Las composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. En tales composiciones, se disuelve(n), suspende(n) o emulsiona(n) uno o más principio(s) activo(s) en un diluyente inerte comúnmente usado (por ejemplo, agua purificada, etanol y disolución mixta de los mismos). Además, tales composiciones líquidas también pueden contener agentes humectantes o agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes tamponantes y agentes conservantes.

45 Las formulaciones de uso externo para administración parental incluyen, por ejemplo, pomadas, agentes en gel, agentes en crema, cataplasmas, agentes adhesivos, linimentos, agentes de pulverización en aire, inhaladores, agentes de pulverización, agentes de aerosol, soluciones oftálmicas y colirios. Estas incluyen uno o más principio(s) activo(s) y se preparan mediante métodos conocidos o mediante la prescripción usada normalmente.

50 Las pomadas se preparan mediante métodos conocidos o mediante la prescripción usada normalmente. Por ejemplo, puede(n) mezclarse o disolverse uno o más del/de los principio(s) activo(s) en la base y prepararse. Las bases de pomada se seleccionan de las que se conocen o se usan normalmente. Se usan solas o dos o más mezcladas que se seleccionan, por ejemplo, de ácido graso superior o éster de ácido graso superior (tal como ácido adipico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, éster adipico, éster mirístico, éster palmítico, éster esteárico y éster oleico), ceras (tales como, cera de abejas, cera de ballena y ceresina), tensioactivo (tal como fosfato de alquil éter de polioxietileno), alcohol superior (tal como cetanol, alcohol estearílico y alcohol cetosteárico), aceite de silicio (tal como dimetilpolisiloxano), hidrocarburos (tales como vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada y petrolato), glicoles (tales como etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol y

macrogol), aceite vegetal (tal como aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo y trementina), aceite animal (tal como aceite de visón, aceite de yema de huevo, escualano y escualeno), agua, promotor de la absorción e inhibidor de la irritación. Además, pueden incluir humectante, conservante, estabilizante, sustancia antioxidante y agente saborizante.

5 Los geles se preparan mediante métodos conocidos o mediante la prescripción usada normalmente. Por ejemplo, puede(n) disolverse uno o más del/de los principio(s) activo(s) en la base y prepararse. Las bases de gel se seleccionan de las que se conocen o se usan normalmente. Se usan solas o dos o más mezcladas que se seleccionan, por ejemplo, de alcohol inferior (tal como etanol y alcohol isopropílico), agente gelatinizante (tal como carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y etilcelulosa), agente neutralizante (tal como trietanolamina y diisopropanolamina), tensioactivo (tal como fosfato de alquil éter de polioxietileno), gomas, agua, promotor de la absorción e inhibidor de la irritación. Además, pueden incluir conservante, sustancia antioxidante y agente saborizante.

15 Los agentes en crema se preparan mediante métodos conocidos o mediante la prescripción usada normalmente. Por ejemplo, puede(n) disolverse o emulsionarse uno o más del/de los principio(s) activo(s) en la base y prepararse. Las bases de agentes en crema se seleccionan de las que se conocen o se usan normalmente. Se usan solas o dos o más mezcladas que se seleccionan, por ejemplo, de éster de ácido graso superior, alcohol inferior, hidrocarburos, alcohol polihidroxilado (tal como propilenglicol y 1,3-butilenglicol), alcohol superior (tal como 2-hexildecanol y cetanol), agente emulsionante (tal como alquil éteres de polioxietileno y ésteres de ácido graso), agua, promotor de la absorción e inhibidor de la irritación. Además, pueden incluir conservante, sustancia antioxidante y agente saborizante.

25 Las cataplasmas se preparan mediante métodos conocidos o mediante la prescripción usada normalmente. Por ejemplo, puede(n) disolverse uno o más del/de los principio(s) activo(s) en la base para convertirse en pastas, aplanarse y recubrirse sobre los soportes, y prepararse. Las bases de cataplasmas se seleccionan de las que se conocen o se usan normalmente. Se usan solas o dos o más mezcladas que se seleccionan, por ejemplo, de espesante (tal como poli(ácido acrílico), polivinilpirrolidona, goma arábiga, almidón, gelatina y metilcelulosa), humectante (tal como urea, glicerina y propilenglicol), carga (tal como caolín, óxido de zinc, talco, calcio y magnesio), agua, agente solubilizante, adhesivo e inhibidor de la irritación. Además, pueden incluir conservante, sustancia antioxidante y agente saborizante.

30 Los agentes adhesivos se preparan mediante métodos conocidos o mediante la prescripción usada normalmente. Por ejemplo, puede(n) disolverse uno o más del/de los principio(s) activo(s) en la base para convertirse en pastas, aplanarse y recubrirse sobre soportes, y prepararse. Las bases para agentes adhesivos se seleccionan de las que se conocen o se usan normalmente. Se usan solas o dos o más mezcladas que se seleccionan, por ejemplo, de base polimérica, grasa, ácido graso superior, adhesivo e inhibidor de la irritación. Además, pueden incluir conservante, sustancia antioxidante y agente saborizante.

35 Los linimentos se preparan mediante métodos conocidos o mediante la prescripción usada normalmente. Por ejemplo, puede(n) disolverse, suspenderse o emulsionarse uno o más del/de los principio(s) activo(s) solo(s) o dos o más mezclados que se seleccionan de agua, alcohol (etanol y polietilenglicol), ácido graso superior, glicerina, jabón, agente emulsionante y agente de suspensión, y prepararse.

40 Los agentes de pulverización en aire, inhaladores o agentes de pulverización pueden comprender además de un diluyente generalmente usado, un estabilizante tal como bisulfito de sodio y un tampón de isotonización tal como cloruro de sodio, citrato de sodio o ácido cítrico. El procedimiento de preparación de pulverizaciones se describe en detalle, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.ºs 2.868.691 y 3.095.355.

45 La inyección para administración parental incluye inyección sólida usada para disolverse o suspenderse en las disoluciones, suspensiones, emulsiones o materiales fluidificantes necesarios. Para la inyección, puede(n) disolverse, suspenderse o emulsionarse uno o más del/de los principio(s) activo(s) en los materiales fluidificantes y usarse. Los materiales fluidificantes usan, por ejemplo, agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, aceite vegetal, propilenglicol, polietilenglicol, alcoholes (tales como etanol) y combinaciones de los mismos. Además, tales inyecciones pueden incluir estabilizante, agente solubilizante (tal como ácido glutámico, ácido aspártico y POLYSORBATE80 (marca registrada)), agente de suspensión, agente emulsionante, agente suavizante, agente tamponante y conservante. Estas se preparan mediante esterilización o manipulación aséptica en el procedimiento final. Además, se preparan estas formulaciones sólidas esterilizadas, por ejemplo, productos liofilizados, y también pueden usarse mediante disolución en el agua destilada para inyección estéril o aséptica u otros disolventes antes de su uso.

55 Las soluciones oftálmicas para administración parental incluyen colirio, colirio suspendido, colirio emulsionado, colirio disuelto por adelantado o pomada ocular.

Estas soluciones oftálmicas se preparan según métodos conocidos. Por ejemplo, puede(n) disolverse, suspenderse o emulsionarse uno o más del/de los principio(s) activo(s) en los materiales fluidificantes y usarse. Los materiales fluidificantes para la solución oftálmica incluyen agua purificada estéril, solución salina fisiológica, los demás

- materiales fluidificantes acuosos y materiales fluidificantes no acuosos para inyección (tales como aceite vegetal) y las combinaciones de los mismos. Las soluciones oftálmicas pueden incluir aquéllas que se seleccionan por consiguiente de agente isotónico (tal como cloruro de sodio y glicerina concentrada), agente tamponante (tal como fosfato de sodio y acetato de sodio), tensioactivo (tal como POLYSORBATE80 (marca registrada), estearato de polioxilo 40 y aceite de ricino endurecido con polioxietileno), agente estabilizante (tal como citrato de sodio y edentato de sodio) y agente antiséptico (tal como cloruro de benzalconio y parabeno). Estas se preparan mediante esterilización o manipulación aséptica en el procedimiento final. Además, se preparan estas formulaciones sólidas esterilizadas, por ejemplo, productos liofilizados, y también pueden usarse mediante disolución en el agua destilada para inyección estéril o aséptica u otros materiales fluidificantes antes de su uso.
- 10 Los inhaladores para administración parental incluyen agente de aerosol, medicamento en polvo para inhalación o medicamento líquido para inhalación. Tales inhaladores pueden usarse para disolverse o suspenderse por consiguiente en agua u otro vehículo adecuado.

Estos inhaladores se preparan según métodos conocidos.

- 15 Los medicamentos líquidos para inhalación se preparan por consiguiente para seleccionarse, por ejemplo, de agente antiséptico (tal como cloruro de benzalconio y parabeno), agente colorante, agente tamponante (tal como fosfato de sodio y acetato de sodio), agente isotónico (tal como cloruro de sodio y glicerina concentrada), espesante (tal como polímero de carboxivinilo) y promotor de la absorción.
- 20 Los medicamentos en polvo para inhalación se preparan por consiguiente para seleccionarse, por ejemplo, de agente lubricante (tal como ácido esteárico y sal del mismo), agente aglutinante (tal como almidón y dextrina), agente colorante, agente antiséptico (tal como cloruro de benzalconio y parabeno) y promotor de la absorción.

Se usa el pulverizador normal (atomizador, nebulizador) en la administración de los medicamentos líquidos para inhalación y se usa el inhalador para medicamentos en polvo en la administración de medicamentos en polvo para inhalación.

- 25 Las otras composiciones para administración parental incluyen supositorios para administración rectal y óvulos vaginales para administración vaginal que comprenden uno o más del/de los principio(s) activo(s) y pueden prepararse mediante métodos conocidos en sí mismos.

Breve descripción del dibujo

- La figura 1 es una gráfica que muestra la supresión de la acción vasoconstrictora de la arteria basilar canina extraída mediante S1P mediante 10 μ M del compuesto (1) de la presente invención.
- 30 La figura 2 es una gráfica que muestra la supresión de la acción vasoconstrictora de la arteria basilar canina extraída mediante S1P mediante 10 μ M del compuesto (2) de la presente invención.
- La figura 3 es una gráfica que muestra la supresión de la acción vasoconstrictora de la arteria basilar de rata extraída mediante S1P mediante 3 μ M del compuesto (2) de la presente invención.
- 35 La figura 4 es una gráfica que muestra la supresión de la acción vasoconstrictora de la arteria basilar de rata extraída mediante S1P mediante 3 μ M del compuesto (3) de la presente invención.
- La figura 5 es una gráfica que muestra la supresión de la acción vasoconstrictora de la arteria basilar de rata extraída mediante S1P mediante el compuesto (3) de la presente invención.
- La figura 6 es una fotografía que muestra la supresión de la degradación del flujo sanguíneo a la duramadre de rata mediante S1P mediante el compuesto (3) de la presente invención.
- 40 La figura 7 es una gráfica que muestra la supresión de la acción vasoconstrictora de la arteria renal canina extraída mediante S1P mediante 10 μ M del compuesto (1) de la presente invención.
- La figura 8 es una gráfica que muestra la supresión de la acción vasoconstrictora de la arteria renal canina extraída mediante S1P mediante 10 μ M del compuesto (2) de la presente invención.
- 45 La figura 9 es una gráfica que muestra la supresión de la acción vasoconstrictora de la aorta torácica de rata extraída mediante S1P mediante 10 μ M del compuesto (1) de la presente invención y que no muestra la supresión de la acción vasoconstrictora de la aorta torácica de rata extraída mediante fenilefrina.
- La figura 10 es una gráfica que muestra el efecto antihipertensivo de elevación de la tensión arterial en rata SHR mediante el compuesto (3) de la presente invención.
- 50 La figura 11 es una gráfica que muestra el efecto de aumento de la velocidad de flujo al corazón de rata extraído mediante el compuesto (1), (2) ó (3) de la presente invención.

La figura 12 es una gráfica que muestra la supresión de la acción vasoconstrictora de la vena de rata extraída mediante el compuesto (2) de la presente invención.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

5 La presente invención se explica en detalle a continuación basándose en los ejemplos de referencia, ejemplos y ejemplos biológicos.

Los disolventes entre paréntesis muestran los disolventes de desarrollo o elución y las razones de los disolventes usados son en volumen en las separaciones cromatográficas o CCF. Los disolventes entre paréntesis en RMN muestran los disolventes para la medición.

Además, las condiciones de HPLC se muestran de la siguiente manera.

10 Además, las condiciones de HPLC se muestran de la siguiente manera.

Equipo usado: CL/EM de Waters

Columna: Xterra (marca registrada) MS C₁₈ 5 um, 4,6x50 mm de D.I.

Velocidad de flujo: 3 ml/min.

Disolvente de elución: disolvente A: disolución acuosa al 0,1% de ácido trifluoroacético

15 disolvente B: disolución del 0,1% de ácido trifluoroacético-acetonitrilo

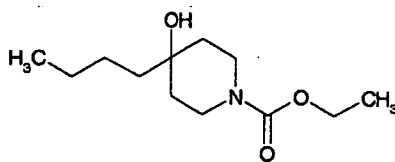
El transcurso en el tiempo de la razón de mezcla del disolvente de elución se muestra de la siguiente manera;

Tiempo (min.)	Disolvente A	Disolvente B
0	95	5
0,5	95	5
3	0	100
3,5	0	100
3,51	95	5
5	95	5

Además, los nombres de compuestos mostrados en los ejemplos de referencia y en los ejemplos se nombran mediante ACD/Name (versión 6.00, fabricado por Advanced Chemistry Development Inc.).

Ejemplo de referencia 1

20 4-Butil-4-hidroxi-1-piperidincarboxilato de etilo



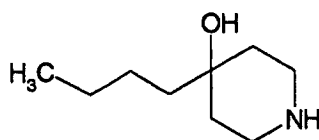
25 Bajo una atmósfera de argón, a una disolución de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de etilo (1,00 g) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se le añadió n-butil-litio (disolución en hexano 1,56 M, 5,62 ml) a -40°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción en disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo obtenido con cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo=7:3) proporcionando el compuesto del título (269 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: Rf 0,45 (hexano: acetato de etilo=7:3);

30 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,91 (m, 3 H), 1,15 (s, 1 H), 1,26 (t, J=7,14 Hz, 3 H), 1,33 (m, 4 H), 1,49 (m, 6 H), 3,20 (m, 2 H), 3,87 (m, 2 H), 4,13 (q, J=7,14 Hz, 2 H)

Ejemplo de referencia 2

4-Butil-4-piperidinol



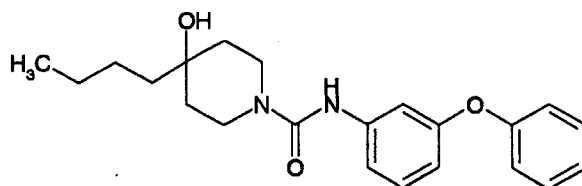
Se disolvió el compuesto preparado en el ejemplo de referencia 1 (259 mg) en un disolvente mixto de dioxano y etanol (1:1, 12 ml) y se le añadió al mismo disolución acuosa de hidrato de sodio 5 N (4,0 ml) a temperatura ambiente. Se puso a reflujo la mezcla de reacción durante 48 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo con etilenglicol (3 ml) y se agitó a 100°C durante 64 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y entonces se lavó con dietil éter. Se alcalinizó la fase acuosa con hidrato de sodio 1 N y se extrajo con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, entonces se evaporó a presión reducida proporcionando el compuesto del título (104 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

10 CCF: Rf 0,15 (cloroformo:metanol:agua amoniacal al 28%=80:20:4);

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,91 (m, 3 H), 1,34 (m, 4 H), 1,51 (m, 8 H), 2,83 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H)

Ejemplo 1

4-Butil-4-hidroxi-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida



15 A una disolución del compuesto preparado en el ejemplo de referencia 2 (43 mg) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se le añadió isocianato de 3-fenoxifenilo. Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=1:2) proporcionando el compuesto del título (47 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

CCF: Rf 0,35 (hexano:acetato de etilo=1:2);

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0,93 (m, 3 H), 1,33 (m, 5 H), 1,48 (m, 2 H), 1,60 (m, 4 H), 3,31 (m, 2 H), 3,78 (m, 2 H), 6,46 (s, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 7,01 (m, 2 H), 7,05 (m, 1 H), 7,11 (m, 2 H), 7,23 (t, J=8,15 Hz, 1 H), 7,32 (m, 2 H)

Ejemplo 1(1)-1(87)

25 Mediante el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1 usando la amina correspondiente en vez de la amina preparada en el ejemplo de referencia 2 y el isocianato correspondiente en vez de isocianato de 3-fenoxifenilo, se obtuvieron los siguientes compuestos de la presente invención.

Ejemplo 1(1) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,11 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 447, 445 (M + H)⁺, 429, 427

Ejemplo 1(2) (referencia): 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida

30 Tiempo de retención de HPLC: 3,98 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 425, 423 (M + H)⁺, 407, 405

Ejemplo 1(3) (referencia): 4-(4-clorofenil)-N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,03 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 401, 399 (M + H)⁺, 383, 381

35 Ejemplo 1(4) (referencia): 4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,89 min.;

- EM (ESI, pos. 20 V): 407 (M + H)⁺, 389
- Ejemplo 1(5) (referencia): N-(3,5-diclorofenil)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Tiempo de retención de HPLC: 3,93 min.;
- EM (ESI, pos. 20 V): 385, 383 (M + H)⁺, 367, 365
- 5 Ejemplo 1(6) (referencia): 4-hidroxi-N-(3-fenoxifenil)-4-fenil-1-piperidincarboxamida
- Tiempo de retención de HPLC: 3,86 min.;
- EM (ESI, pos. 20 V): 389 (M + H)⁺, 371
- Ejemplo 1(7) (referencia): N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-4-fenil-1-piperidincarboxamida
- Tiempo de retención de HPLC: 3,91 min.;
- 10 EM (ESI, pos. 20 V): 367, 365 (M + H)⁺, 348
- Ejemplo 1(8): 4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Tiempo de retención de HPLC: 4,00 min.;
- EM (ESI, pos. 20 V): 745 (2M + H)⁺, 373 (M + H)⁺
- Ejemplo 1(9): N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 15 Tiempo de retención de HPLC: 3,95 min.;
- EM (ESI, pos. 20 V): 376, 374 (M + H)⁺
- Ejemplo 1(10) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-(((2E)-3-fenil-2-propenoil)amino)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Tiempo de retención de HPLC: 3,79 min.;
- 20 EM (ESI, pos. 20 V): 522, 520 (M + H)⁺, 504, 502
- Ejemplo 1(11) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-(((3-metilbutanoil)amino)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Tiempo de retención de HPLC: 3,64 min.;
- EM (ESI, pos. 20 V): 949, 947 (2M + H)⁺, 476, 474 (M + H)⁺, 458, 456
- 25 Ejemplo 1(12) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-(((2E)-3-(2-clorofenil)-2-propenoil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Tiempo de retención de HPLC: 3,89 min.;
- EM (ESI, pos. 20 V): 556, 554 (M + H)⁺, 538, 536
- Ejemplo 1(14): N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-4-isopropil-1-piperidincarboxamida
- Tiempo de retención de HPLC: 3,42 min.;
- 30 EM (ESI, pos. 20 V): 281 (M + H)⁺
- Ejemplo 1(15): 4-(ciclohexilmetil)-4-hidroxi-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida
- Tiempo de retención de HPLC: 4,13 min.;
- EM (ESI, pos. 20 V): 409 (M + H)⁺
- Ejemplo 1(16) (referencia): 4-ciclopentil-4-hidroxi-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida
- 35 Tiempo de retención de HPLC: 3,91 min.;
- EM (ESI, pos. 20 V): 761 (2M + H)⁺, 381 (M + H)⁺
- Ejemplo 1(17) (referencia): 4-ciclopentil-N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,00 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 359, 357 (M + H)⁺, 339

Ejemplo 1(18) (referencia): 3-(((4-hidroxi-4-(5-metil-2-piridinil)-1-piperidinil)carbonil)amino)benzoato de etilo

Tiempo de retención de HPLC: 3,08 min.;

5 EM (ESI, pos. 20 V): 767 (2M + H)⁺, 384 (M + H)⁺, 193

Ejemplo 1(19) (referencia): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-4-fenil-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,03 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 865 (2M + H)⁺, 433 (M + H)⁺, 415

Ejemplo 1(21) (referencia): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

10 Tiempo de retención de HPLC: 4,04 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 901 (2M + H)⁺, 451 (M + H)⁺, 433

Ejemplo 1(22) (referencia): 4-ciclohexil-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,91 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 741 (2M + H)⁺, 371 (M + H)⁺

15 Ejemplo 1(23) (referencia): N-(3-clorofenil)-4-ciclohexil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,82 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 673 (2M + H)⁺, 339, 337 (M + H)⁺

Ejemplo 1(24): 4-hidroxi-4-(3-metilbutil)-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,00 min.;

20 EM (ESI, pos. 20 V): 765 (2M + H)⁺, 383 (M + H)⁺

Ejemplo 1(25): 4-hidroxi-4-(3-metilbutil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,91 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 717 (2M + H)⁺, 359 (M + H)⁺

Ejemplo 1(26): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-4-(3-metilbutil)-1-piperidincarboxamida

25 Tiempo de retención de HPLC: 4,20 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 853 (2M + H)⁺, 427 (M + H)⁺, 409

Ejemplo 1(27): N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-4-(3-metilbutil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,07 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 719, 717 (2M + H)⁺, 361, 359 (M + H)⁺, 343, 341

30 Ejemplo 1(28) (referencia): 4-ciclobutil-4-hidroxi-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,82 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 733 (2M + H)⁺, 367 (M + H)⁺

Ejemplo 1(29) (referencia): 4-ciclobutil-N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,88 min.;

35 EM (ESI, pos. 20 V): 687, 685 (2M + H)⁺, 345, 343 (M + H)⁺

Ejemplo 1(30) (referencia): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-4-(2-naftil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,18 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 965 (2M + H)⁺, 483 (M + H)⁺, 465

Ejemplo 1(31) (referencia): N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-4-fenil-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,83 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 765 (2M + H)⁺, 383 (M + H)⁺, 365

- 5 Ejemplo 1(32) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,01 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 923, 921 (2M + H)⁺, 463, 461 (M + H)⁺, 445, 443

Ejemplo 1(33) (referencia): 4-ciclobutil-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,84 min.;

- 10 EM (ESI, pos. 20 V): 721 (2M + H)⁺, 361 (M + H)⁺

Ejemplo 1(34) (referencia): 4-ciclopentil-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,94 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 749 (2M + H)⁺, 375 (M + H)⁺

Ejemplo 1(35): 4-terc-butil-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

- 15 Tiempo de retención de HPLC: 3,87 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 725 (2M + H)⁺, 363 (M + H)⁺

Ejemplo 1(36): 4-butil-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,91 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 725 (2M + H)⁺, 363 (M + H)⁺, 345

- 20 Ejemplo 1(37): N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-4-(3-metilbutil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,01 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 753 (2M + H)⁺, 377 (M + H)⁺, 359

Ejemplo 1(38) (referencia): 4-ciclohexil-N-(3-(ciclohexiloxi)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,11 min.;

- 25 EM (ESI, pos. 20 V): 801 (2M + H)⁺, 401 (M + H)⁺, 383

Ejemplo 1(39): N-(3-(ciclohexiloxi)fenil)-4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,21 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 805 (2M + H)⁺, 403 (M + H)⁺

Ejemplo 1(40): 4-(ciclopentilmetil)-4-hidroxi-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida

- 30 Tiempo de retención de HPLC: 4,02 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 789 (2M + H)⁺, 395 (M + H)⁺

Ejemplo 1(41): 4-(ciclopentilmetil)-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,95 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 741 (2M + H)⁺, 371 (M + H)⁺

- 35 Ejemplo 1(43): 4-(ciclopentilmetil)-N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,11 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 743, 741 (2M + H)⁺, 373, 371 (M + H)⁺

Ejemplo 1(44): 4-(1-etilpropil)-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,73 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 717 (2M + H)⁺, 359 (M + H)⁺

Ejemplo 1(45): N-(3,5-diclorofenil)-4-(1-etilpropil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

5 Tiempo de retención de HPLC: 3,93 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 719, 717 (2M + H)⁺, 361, 359 (M + H)⁺, 343, 341

Ejemplo 1(46) (referencia): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-4-(3-metilfenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,96 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 893 (2M + H)⁺, 447 (M + H)⁺, 429

10 Ejemplo 1(47) (referencia): N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-4-(3-metilfenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,79 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 793 (2M + H)⁺, 397 (M + H)⁺, 379

Ejemplo 1(48) (referencia): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-4-(4-metilfenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,96 min.;

15 EM (ESI, pos. 20 V): 893 (2M + H)⁺, 447 (M + H)⁺, 429

Ejemplo 1(49) (referencia): N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-4-(4-metilfenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,79 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 793 (2M + H)⁺, 397 (M + H)⁺, 379

Ejemplo 1(50) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

20 Tiempo de retención de HPLC: 3,79 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 855, 853 (2M + H)⁺, 429, 427 (M + H)⁺, 411, 409

Ejemplo 1(51) (referencia): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,76 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 767, 765 (2M + H)⁺, 385, 383 (M + H)⁺, 367, 365

25 Ejemplo 1(52) (referencia): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,65 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 733 (2M + H)⁺, 369, 367 (M + H)⁺, 351, 349

Ejemplo 1(53) (referencia): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-ciclohexil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,81 min.;

30 EM (ESI, pos. 20 V): 709 (2M + H)⁺, 357, 355 (M + H)⁺

Ejemplo 1(54): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,91 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 713 (2M + H)⁺, 359, 357 (M + H)⁺, 341, 339

Ejemplo 1(55): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(1-etilpropil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

35 Tiempo de retención de HPLC: 3,79 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 685 (2M + H)⁺, 345, 343 (M + H)⁺, 327, 325

Ejemplo 1(56): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-(ciclopentilmetil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,85 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 709 (2M + H)⁺, 357, 355 (M + H)⁺

Ejemplo 1(57) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida

CCF: Rf 0,38 (hexano: acetato de etilo=1:1)

- 5 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,66 (s a, 1 H), 7,56 (d a, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,49 (m, 2 H), 7,39 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 7,28 (d a, J = 8,7 Hz, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 4,00 (m, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 2,04 (dt, J = 4,7,13,4 Hz, 2 H), 1,79 (m, 2 H)

Ejemplo 1(58): 4-butyl-N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

CCF: Rf 0,32 (hexano: acetato de etilo=1:1);

- 10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,88 (t, J=6,00 Hz, 3 H), 1,35 (m, 10 H), 3,15 (m, 2 H), 3,79 (m, 2 H), 4,18 (s, 1 H), 7,07 (t, J=1,83 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=1,83 Hz, 2 H), 8,76 (s, 1 H)

Ejemplo 1(60) (referencia): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

CCF: Rf 0,39 (hexano: acetato de etilo=1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,63 (m, 2 H), 1,89 (m, 2 H), 3,23 (m, 2 H), 4,04 (m, 2 H), 5,24 (s, 1 H), 7,45 (d, J=8,50 Hz, 2 H), 7,50 (d, J=8,50 Hz, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 8,24 (s, 2 H), 9,16 (s, 1 H)

- 15 Ejemplo 1(61): 4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida

CCF: Rf 0,29 (hexano: acetato de etilo=1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,79 (t, J=7,50 Hz, 6 H), 1,33 (m, 11 H), 3,10 (m, 2 H), 3,73 (m, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 6,55 (m, 1 H), 6,99 (m, 2 H), 7,11 (t, J=7,50 Hz, 1 H), 7,20 (m, 3 H), 7,37 (m, 2 H), 8,48 (s, 1 H)

Ejemplo 1(62): N-(3,5-diclorofenil)-4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

- 20 CCF: Rf 0,44 (hexano: acetato de etilo=1:1)

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,80 (t, J=7,00 Hz, 6 H), 1,35 (m, 11 H), 3,12 (m, 2 H), 3,77 (m, 2 H), 4,13 (s, 1 H), 7,07 (t, J=2,00 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=2,00 Hz, 2 H), 8,75 (s, 1 H)

Ejemplo 1(63): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

CCF: Rf 0,51 (hexano: acetato de etilo=1:1);

- 25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,80 (t, J=7,00 Hz, 6 H), 1,33 (m, 11 H), 3,18 (m, 2 H), 3,81 (m, 2 H), 4,15 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 8,21 (s, 2 H), 9,09 (s, 1 H)

Ejemplo 1(64): 4-(2-etilbutil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

CCF: Rf 0,46 (hexano: acetato de etilo=1:1);

- 30 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,80 (t, J=7,00 Hz, 6 H), 1,34 (m, 11 H), 3,12 (m, 2 H), 3,81 (m, 2 H), 4,14 (s, 1 H), 7,13 (d, J=8,50 Hz, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 8,95 (s, 1 H)

Ejemplo 1(65) (referencia): 4-(4-fluorofenil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

CCF: Rf 0,43 (hexano: acetato de etilo=1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,62 (m, 2 H), 1,87 (m, 2 H), 3,23 (m, 2 H), 4,02 (m, 2 H), 5,18 (s, 1 H), 7,12 (m, 3 H), 7,52 (dd, J=9,00, 5,50 Hz, 2 H), 7,74 (m, 2 H), 9,02 (s, 1 H)

- 35 Ejemplo 1(66) (referencia): 4-(4-clorofenil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

CCF: Rf 0,43 (hexano: acetato de etilo=1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,63 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H), 3,23 (m, 2 H), 4,02 (m, 2 H), 5,23 (s, 1 H), 7,15 (d, J=8,50 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=8,50 Hz, 2 H), 7,51 (d, J=8,50 Hz, 2 H), 7,74 (m, 2 H), 9,02 (s, 1 H)

Ejemplo 1(67) (referencia): 4-ciclohexil-4-hidroxi-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida

- 40 CCF: Rf 0,28 (hexano: acetato de etilo=1:1);

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,07 (m, 2 H), 1,22 (m, 4 H), 1,60 (m, 6 H), 1,82 (m, 4 H), 3,26 (m, 2 H), 3,84 (m, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 6,68 (m, 1 H), 7,03 (m, 3 H), 7,11 (m, 2 H), 7,29 (m, 3 H)

Ejemplo 1(68) (referencia): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-ciclohexil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

CCF: Rf 0,61 (hexano: acetato de etilo=1:1)

5 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,01 (m, 2 H), 1,22 (m, 4 H), 1,63 (m, 6 H), 1,83 (m, 4 H), 3,27 (m, 2 H), 3,88 (m, 2 H), 6,95 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,87 (s, 2 H)

Ejemplo 1(69) (referencia): 4-ciclohexil-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

CCF: Rf 0,48 (hexano: acetato de etilo=1:1);

10 ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,04 (m, 2 H), 1,24 (m, 4 H), 1,62 (m, 6 H), 1,84 (m, 4 H), 3,30 (m, 2 H), 3,88 (m, 2 H), 6,62 (s, 1 H), 6,96 (d, J=8,24 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,55 (m, 1 H)

Ejemplo 1(70) (referencia): 4-ciclohexil-N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

CCF: Rf 0,49 (hexano: acetato de etilo=1:1);

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,02 (m, 2 H), 1,22 (m, 4 H), 1,62 (m, 6 H), 1,81 (m, 4 H), 3,25 (m, 2 H), 3,86 (m, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 6,99 (t, J=1,83 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=1,83 Hz, 2 H)

15 Ejemplo 1(71): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-(ciclopentilmetil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

CCF: Rf 0,57 (hexano: acetato de etilo=1:1);

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,14 (m, 2 H), 1,17 (s, 1 H), 1,59 (m, 10 H), 1,90 (m, 3 H), 3,35 (m, 2 H), 3,84 (m, 2 H), 6,75 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,88 (s, 2 H)

Ejemplo 1(72): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-(1-etilpropil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

20 CCF: Rf 0,25 (hexano: acetato de etilo=2:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,91 (m, 7 H), 1,12 (m, 2 H), 1,51 (m, 6 H), 3,13 (m, 2 H), 3,92 (m, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 8,21 (s, 2 H), 9,09 (s, 1 H)

Ejemplo 1(73): 4-(1-etilpropil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

CCF: Rf 0,17 (hexano: acetato de etilo=2:1);

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,89 (m, 7 H), 1,10 (m, 2 H), 1,51 (m, 6 H), 3,11 (m, 2 H), 3,88 (m, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 7,13 (d, J=8,00 Hz, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 8,94 (s, 1 H)

Ejemplo 1(74): 4-(1-etilpropil)-4-hidroxi-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida

CCF: Rf 0,28 (hexano: acetato de etilo=1:1);

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,89 (m, 7 H), 1,09 (m, 2 H), 1,49 (m, 6 H), 3,05 (m, 2 H), 3,83 (m, 2 H), 4,03 (s, 1 H), 6,55 (m, 1 H), 6,98 (d, J=8,00 Hz, 2 H), 7,11 (t, J=8,00 Hz, 1 H), 7,20 (m, 3 H), 7,38 (t, J=8,00 Hz, 2 H), 8,48 (s, 1 H)

Ejemplo 1(75) (referencia): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-ciclopropil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

CCF: Rf 0,35 (hexano: acetato de etilo=1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,19 (m, 2 H), 0,33 (m, 2 H), 0,84 (m, ↑H), 1,48 (m, 4 H), 3,15 (m, 2 H), 3,86 (m, 2 H), 3,98 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 8,22 (s, 2 H), 9,11 (s, 1 H)

35 Ejemplo 1(76) (referencia): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-ciclobutil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

CCF: Rf 0,38 (hexano: acetato de etilo=1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,25 (m, 2 H), 1,36 (m, 2 H), 1,71 (m, 4 H), 1,95 (m, 2 H), 2,26 (m, 1 H), 3,15 (m, 2 H), 3,83 (m, 2 H), 4,19 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 8,21 (s, 2 H), 9,09 (s, 1 H)

Ejemplo 1(78) (referencia): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)-1-piperidincarboxamida

40 CCF: Rf 0,37 (hexano: acetato de etilo=1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,64 (m, 2 H), 1,85 (m, 2 H), 3,23 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 4,02 (m, 2 H), 5,03 (s, 1 H), 6,87 (d,

J=9,00 Hz, 2 H), 7,40 (d, J=9,00 Hz, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 8,24 (s, 2 H), 9,16 (s, 1 H)

Ejemplo 1(79) (referencia): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)-1-piperidincarboxamida

CCF: Rf 0,40 (hexano: acetato de etilo=1:1);

5 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 1,64 (m, 2 H), 1,90 (m, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,04 (m, 2 H), 5,13 (s, 1 H), 6,78 (m, 1 H), 7,05 (m, 2 H), 7,23 (t, J=8,00 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,24 (s, 2 H) 9,16 (s, 1 H)

Ejemplo 1(80): 4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-N-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-1-piperidincarboxamida

CCF: Rf 0,23 (hexano: acetato de etilo=1:2);

10 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,80 (t, J=7,50 Hz, 6 H) 1,44 (m, 13 H) 1,94 (m, 2 H) 3,11 (m, 2 H) 3,44 (m, 2 H) 3,81 (m, 4 H) 4,10 (s, 1 H) 4,44 (m, 1 H) 6,51 (d, J=8,00 Hz, 1 H) 7,01 (d, J=8,00 Hz, 1 H) 7,07 (t, J=8,00 Hz, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H)

Ejemplo 1(81): 4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-N-[3-(4-metilfenoxi)fenil]piperidin-1-carboxamida

CCF: Rf 0,33 (hexano: acetato de etilo=1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,79 (t, J=7,00 Hz, 6 H), 1,27 (m, 11 H), 2,27 (s, 3 H), 3,10 (m, 2 H), 3,74 (m, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 6,51 (m, 1 H), 6,89 (d, J=8,50 Hz, 2 H), 7,17 (m, 5 H), 8,45 (m, 1 H)

15 Ejemplo 1(82): 4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-N-[3-(2-metilfenoxi)fenil]piperidin-1-carboxamida

CCF: Rf 0,33 (hexano: acetato de etilo=1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,79 (t, J=7,00 Hz, 6 H), 1,33 (m, 11 H), 2,15 (s, 3 H), 3,09 (m, 2 H), 3,75 (m, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 6,45 (m, 1 H), 6,87 (d, J=8,00 Hz, 1 H), 7,12 (m, 5 H), 7,30 (d, J=8,00 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H)

Ejemplo 1(83): 4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-N-[3-(2-metoxifenoxi)fenil]piperidin-1-carboxamida

20 CCF: Rf 0,17 (hexano: acetato de etilo=1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,79 (t, J=7,50 Hz, 6 H), 1,33 (m, 11 H), 3,09 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,75 (m, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 6,38 (dt, J=7,00, 2,50 Hz, 1 H), 7,05 (m, 7 H), 8,41 (s, 1 H)

Ejemplo 1(84): 4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-N-[3-(4-metoxifenoxi)fenil]piperidin-1-carboxamida

CCF: Rf 0,21 (hexano: acetato de etilo=1:1);

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,79 (t, J=7,50 Hz, 6 H), 1,32 (m, 11 H), 3,09 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,75 (m, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 6,47 (m, 1 H), 6,96 (m, 4 H), 7,14 (m, 3 H), 8,43 (s, 1 H)

Ejemplo 1(85): 4-(2-etilbutil)-N-[3-(4-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxamida

CCF: Rf 0,26 (hexano: acetato de etilo=1:1);

30 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,79 (t, J=7,50 Hz, 6 H), 1,31 (m, 11 H), 3,10 (m, 2 H), 3,73 (m, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 6,53 (m, 1 H), 7,03 (dd, J=9,00, 4,50 Hz, 2 H), 7,21 (m, 5 H), 8,47 (s, 1 H)

Ejemplo 1(86): 4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-N-[3-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]piperidin-1-carboxamida

CCF: Rf 0,31 (hexano: acetato de etilo=1:1);

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 0,79 (t, J=7,50 Hz, 6 H), 1,31 (m, 11 H), 3,12 (m, 2 H), 3,77 (m, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 6,67 (m, 1 H), 7,13 (d, J=8,50 Hz, 2 H), 7,29 (m, 3 H), 7,72 (d, J=8,50 Hz, 2 H), 8,55 (s, 1 H)

35 Ejemplo 1(87) (referencia): N-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[4-[4-(trifluorometoxi)fenil]piperazin-1-il]azetidín-1-carboxamida

CCF: Rf 0,48 (hexano: acetato de etilo=3:7);

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,56 (t, J=4,95 Hz, 4 H), 3,21 (t, J=4,95 Hz, 4 H), 3,32 (m, 1 H), 4,03 (dd, J=8,32, 5,13 Hz, 2 H), 4,14 (t, J=8,32 Hz, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 6,89 (d, J=9,15 Hz, 2 H), 7,12 (d, J=9,15 Hz, 2 H) 7,51 (s, 1 H) 7,92 (s, 2 H)

40 Ejemplo 2(1) - 2(73)

Mediante el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1 usando la amina correspondiente en vez de la amina preparada en el ejemplo de referencia 2 y el isocianato o isotiocianato correspondiente en vez de isocianato de 3-

fenoxifenilo, se obtuvieron los siguientes compuestos de la presente invención.

Ejemplo 2(1) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,82 min.;

EM (ESI, pos. 20V): 817 (2M + H)⁺, 409 (M + H)⁺, 391

5 Ejemplo 2(2) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-(metiltio)fenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,75 min.;

EM (ESI, pos. 20V): 841 (2M + H)⁺, 421 (M + H)⁺, 403

Ejemplo 2(3) (referencia): 4-hidroxi-4-fenil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,73 min.;

10 EM (ESI, pos. 20V): 729 (2M + H)⁺, 365 (M + H)⁺, 347

Ejemplo 2(4) (referencia): 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,91 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 401, 399 (M + H)⁺, 383, 381

Ejemplo 2(5) (referencia): 4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida

15 Tiempo de retención de HPLC: 3,78 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 383 (M + H)⁺, 365

Ejemplo 2(6): N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-4-(4-metilfenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,06 min.;

EM (ESI, pos. 20V): 757 (2M + H)⁺, 379 (M + H)⁺, 361

20 Ejemplo 2(7): N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-4-(1,3-tiazolidin-3-ilmetil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,18 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 392, 390 (M + H)⁺

Ejemplo 2(8): 4-hidroxi-4-pentil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,91 min.;

25 EM (ESI, pos. 20 V): 717 (2M + H)⁺, 359 (M + H)⁺

Ejemplo 2(9): 4-hexil-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,02 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 745 (2M + H)⁺, 373 (M + H)⁺

Ejemplo 2(10): N-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-4-pentil-1-piperidincarboxamida

30 Tiempo de retención de HPLC: 3,99 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 719, 717 (2M + H)⁺, 361, 359 (M + H)⁺

Ejemplo 2(11): N-(3,4-diclorofenil)-4-hexil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,13 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 747, 745 (2M + H)⁺, 375, 373 (M + H)⁺, 355

35 Ejemplo 2(12): N-(3,5-diclorofenil)-4-((etil(2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)amino)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,97 min.;

- EM (ESI, pos. 20 V): 538, 536 (M + H)⁺
 Ejemplo 2(13): N-(3,5-diclorofenil)-4-((etiltio)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
 Tiempo de retención de HPLC: 3,82 min.;
 EM (ESI, pos. 20 V): 365, 363 (M + H)⁺, 345
- 5 Ejemplo 2(14): N-(3,4-diclorofenil)-4-((etiltio)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
 Tiempo de retención de HPLC: 3,73 min.;
 EM (ESI, pos. 20 V): 365, 363 (M + H)⁺, 345
 Ejemplo 2(15): 4-terc-butil-4-hidroxi-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida
 Tiempo de retención de HPLC: 3,86 min.;
- 10 EM (ESI, pos. 20 V): 737 (2M + H)⁺, 369 (M + H)⁺
 Ejemplo 2(16) (referencia): N-(3-bromofenil)-4-ciclopentil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
 Tiempo de retención de HPLC: 3,77 min.;
 EM (ESI, pos. 20 V): 369, 367 (M + H)⁺
 Ejemplo 2(17) (referencia): 4-ciclopentil-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- 15 Tiempo de retención de HPLC: 3,82 min.;
 EM (ESI, pos. 20 V): 357 (M + H)⁺
 Ejemplo 2(18) (referencia): N-(3-clorofenil)-4-ciclopentil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
 Tiempo de retención de HPLC: 3,73 min.;
 EM (ESI, pos. 20 V): 645 (2M + H)⁺, 325, 323 (M + H)⁺
- 20 Ejemplo 2(19) (referencia): 4-ciclopentil-N-(3-etilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
 Tiempo de retención de HPLC: 3,75 min.;
 EM (ESI, pos. 20 V): 317 (M + H)⁺
 Ejemplo 2(20) (referencia): 4-ciclopentil-N-(3,5-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
 Tiempo de retención de HPLC: 3,75 min.;
- 25 EM (ESI, pos. 20 V): 317 (M + H)⁺
 Ejemplo 2(21) (referencia): 4-ciclopentil-N-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
 Tiempo de retención de HPLC: 3,91 min.;
 EM (ESI, pos. 20 V): 359, 357 (M + H)⁺, 339
 Ejemplo 2(22) (referencia): 4-ciclopentil-N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 30 HPLC 3,78 min.;
 EM (ESI, pos. 20 V): 360, 358 (M + H)⁺
 Ejemplo 2(23) (referencia): 4-ciclohexil-N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
 Tiempo de retención de HPLC: 3,86 min.;
 EM (ESI, pos. 20 V): 374, 372 (M + H)⁺
- 35 Ejemplo 2(24): N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-4-hidroxi-4-(3-metilbutil)-1-piperidincarboxamida
 Tiempo de retención de HPLC: 3,86 min.;
 EM (ESI, pos. 20 V): 362, 360 (M + H)⁺

Ejemplo 2(25) (referencia): 4-ciclopropil-4-hidroxi-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,71 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 705 (2M + H)⁺, 353 (M + H)⁺

Ejemplo 2(26) (referencia): 4-ciclopropil-N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

5 Tiempo de retención de HPLC: 3,73 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 659, 657 (2M + H)⁺, 331, 329 (M + H)⁺

Ejemplo 2(27) (referencia): 4-ciclobutil-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,70 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 685 (2M + H)⁺, 343 (M + H)⁺

10 Ejemplo 2(28) (referencia): N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-4-(2-naftil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,08 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 831, 829 (2M + H)⁺, 417, 415 (M + H)⁺, 399, 397

Ejemplo 2(29) (referencia): 4-ciclohexil-N-(3-(ciclopentiloxi)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,03 min.;

15 EM (ESI, pos. 20 V): 773 (2M + H)⁺, 387 (M + H)⁺

Ejemplo 2(30): N-(3-(ciclopentiloxi)fenil)-4-hidroxi-4-(3-metilbutil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,00 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 749 (2M + H)⁺, 375 (M + H)⁺

Ejemplo 2(31): N-(3-(ciclopentiloxi)fenil)-4-(2-etilbutil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

20 Tiempo de retención de HPLC: 4,12 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 777 (2M + H)⁺, 389 (M + H)⁺

Ejemplo 2(32) (referencia): N-(3-(ciclohexiloxi)fenil)-4-hidroxi-4-fenil-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,92 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 789 (2M + H)⁺, 395 (M + H)⁺

25 Ejemplo 2(33) (referencia): N-(3-(ciclohexiloxi)fenil)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,95 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 825 (2M + H)⁺, 413 (M + H)⁺

Ejemplo 2(34) (referencia): 4-ciclobutil-N-(3-(ciclohexiloxi)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,93 min.;

30 EM (ESI, pos. 20 V): 745 (2M + H)⁺, 373 (M + H)⁺

Ejemplo 2(35) (referencia): N-(3-(ciclohexiloxi)fenil)-4-ciclopentil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,01 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 773 (2M + H)⁺, 387 (M + H)⁺

Ejemplo 2(36): 4-terc-butil-N-(3-(ciclohexiloxi)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

35 Tiempo de retención de HPLC: 3,95 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 749 (2M + H)⁺, 375 (M + H)⁺

Ejemplo 2(37): 4-butil-N-(3-(ciclohexiloxi)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,00 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 749 (2M + H)⁺, 375 (M + H)⁺

Ejemplo 2(38): N-(3-(ciclohexiloxi)fenil)-4-hidroxi-4-(3-metilbutil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,10 min.;

5 EM (ESI, pos. 20 V): 777 (2M + H)⁺, 389 (M + H)⁺

Ejemplo 2(39): N-(3-(ciclohexiloxi)fenil)-4-(ciclopentilmetil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,15 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 801 (2M + H)⁺, 401 (M + H)⁺

Ejemplo 2(40): N-(3-clorofenil)-4-(ciclopentilmetil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

10 Tiempo de retención de HPLC: 3,86 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 673 (2M + H)⁺, 339, 337 (M + H)⁺

Ejemplo 2(41): 4-(ciclopentilmetil)-N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,88 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 374, 372 (M + H)⁺

15 Ejemplo 2(42): 4-hidroxi-N-(3-fenoxifenil)-4-(1-propilbutil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,07 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 821 (2M + H)⁺, 411 (M + H)⁺, 393

Ejemplo 2(43): N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-4-(1-propilbutil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,11 min.;

20 EM (ESI, pos. 20 V): 809 (2M + H)⁺, 405 (M + H)⁺, 387

Ejemplo 2(44): N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-4-(1-propilbutil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,92 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 709 (2M + H)⁺, 355 (M + H)⁺

Ejemplo 2(45): N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-4-(1-propilbutil)-1-piperidincarboxamida

25 Tiempo de retención de HPLC: 3,93 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 705 (2M + H)⁺, 355, 353 (M + H)⁺, 337, 335

Ejemplo 2(46): N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-4-(1-propilbutil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,18 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 775, 773 (2M + H)⁺, 391, 389, 387 (M + H)⁺

30 Ejemplo 2(47): N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-4-hidroxi-4-(1-propilbutil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,97 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 390, 388 (M + H)⁺

Ejemplo 2(48): N-(3-(ciclopentiloxi)fenil)-4-(1-etilpropil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,85 min.;

35 EM (ESI, pos. 20 V): 749 (2M + H)⁺, 375 (M + H)⁺, 357

Ejemplo 2(49): N-(3-(ciclohexiloxi)fenil)-4-(1-etilpropil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,96 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 777 (2M + H)⁺, 389 (M + H)⁺, 371

Ejemplo 2(50): N-(3,5-difluorofenil)-4-(1-etilpropil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,67 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 653 (2M + H)⁺, 327 (M + H)⁺

5 Ejemplo 2(51): N-(3-clorofenil)-4-(1-etilpropil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,66 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 649 (2M + H)⁺, 327, 325 (M + H)⁺

Ejemplo 2(52): N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-4-(1-etilpropil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,68 min.;

10 EM (ESI, pos. 20 V): 362, 360 (M + H)⁺

Ejemplo 2(53) (referencia): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-4-(2-metilfenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,98 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 893 (2M + H)⁺, 447 (M + H)⁺, 429

Ejemplo 2(54) (referencia): N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-4-(2-metilfenil)-1-piperidincarboxamida

15 Tiempo de retención de HPLC: 3,81 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 793 (2M + H)⁺, 397 (M + H)⁺, 379

Ejemplo 2(55) (referencia): N-(3-(ciclohexiloxi)fenil)-4-hidroxi-4-(3-metilfenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,87 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 817 (2M + H)⁺, 409 (M + H)⁺, 391

20 Ejemplo 2(56) (referencia): 4-bencil-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,75 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 793 (2M + H)⁺, 397 (M + H)⁺, 379

Ejemplo 2(57) (referencia): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenil-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,63 min.;

25 EM (ESI, pos. 20 V): 697 (2M + H)⁺, 351, 349 (M + H)⁺, 333, 331

Ejemplo 2(58) (referencia): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-hidroxi-4-(4-metilfenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,70 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 725 (2M + H)⁺, 365, 363 (M + H)⁺, 347, 345

Ejemplo 2(59) (referencia): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-hidroxi-4-(3-metilfenil)-1-piperidincarboxamida

30 Tiempo de retención de HPLC: 3,71 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 725 (2M + H)⁺, 365, 363 (M + H)⁺, 347, 345

Ejemplo 2(60) (referencia): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-ciclobutil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,60 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 653 (2M + H)⁺, 329, 327 (M + H)⁺, 311, 309

35 Ejemplo 2(61) (referencia): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-ciclopentil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,71 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 681 (2M + H)⁺, 343, 341 (M + H)⁺

Ejemplo 2(62): 4-terc-butil-N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,63 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 657 (2M + H)⁺, 331, 329 (M + H)⁺

Ejemplo 2(63): 4-butil-N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

5 Tiempo de retención de HPLC: 3,68 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 657 (2M + H)⁺, 331, 329 (M + H)⁺

Ejemplo 2(64): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-hidroxi-4-(3-metilbutil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,80 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 685 (2M + H)⁺, 345, 343 (M + H)⁺

10 Ejemplo 2(65): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-hidroxi-4-(1-propilbutil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,06 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 741 (2M + H)⁺, 373, 371 (M + H)⁺

Ejemplo 2(66): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-((etiltio)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,55 min.;

15 EM (ESI, pos. 20 V): 693 (2M + H)⁺, 349, 347 (M + H)⁺, 331, 329

Ejemplo 2(67) (referencia): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-hidroxi-4-(2-naftil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,82 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 797 (2M + H)⁺, 401, 399 (M + H)⁺, 383, 381

Ejemplo 2(68): 4-bencil-N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

20 Tiempo de retención de HPLC: 3,68 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 725 (2M + H)⁺, 365, 363 (M + H)⁺, 347, 345

Ejemplo 2(69) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-((trifluorometil)tio)fenil)-1-piperidincarboxamida

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,80 (m, 3 H), 2,15 (m, 2 H), 3,60 (m, 2 H), 4,52 (m, 2 H), 7,41 (m, 9 H);

CCF: Rf 0,50 (hexano: acetato de etilo=1:1)

25 Ejemplo 2(70) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,93 min.;

EM (ESI, pos. 20 V): 919, 917 (2M + H)⁺, 461, 459 (M + H)⁺, 443, 441

Ejemplo 1(71): 4-hidroxi-4-isopropil-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 3,75 min.;

30 EM (ESI, pos. 20 V): 709 (2M + H)⁺, 355 (M + H)⁺

Ejemplo 2(72): 4-(ciclohexilmetil)-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida

Tiempo de retención de HPLC: 4,02 min.;

EM (ESI, pos. 20V): 769 (2M + H)⁺, 385 (M + H)⁺

Ejemplo 2(73): 4-(ciclohexilmetil)-N-(3,5-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

35 Tiempo de retención de HPLC: 3,97 min.;

EM (ESI, pos. 20V): 345 (M + H)⁺

Ejemplo 3(1) - 3(264)

Mediante el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1 usando la amina correspondiente en vez de la amina preparada en el ejemplo de referencia 2 y el isocianato, isotiocianato o éster activado de ácido carboxílico correspondiente en vez de 3-isocianato de fenoxifenilo, se obtuvieron los siguientes compuestos de la presente invención.

5

Ejemplo 3(1) (referencia):

N-(3-clorofenil)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(2) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-metilfenil)-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(3) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida

10 Ejemplo 3(4) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(5) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(4-etoxifenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(6) (referencia): N,4-bis(4-bromofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(7) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-fenil-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(8) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(4-metoxifenil)-1-piperidincarboxamida

15 Ejemplo 3(9) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(2-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(10) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(4-(metiltio)fenil)-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(11) (referencia): 3-(((4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil)amino)benzoato de metilo

Ejemplo 3(12) (referencia): N-(3-bromofenil)-4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(13) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-cianofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

20 Ejemplo 3(14) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(15) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(4-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(16) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(17) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3,5-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(18) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

25 Ejemplo 3(19) (referencia): 3-(((4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil)amino)benzoato de metilo

Ejemplo 3(20) (referencia): N-(3-bromofenil)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(21) (referencia): 4-(4-clorofenil)-N-(3-cianofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(22) (referencia): 3-(((4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil)amino)benzoato de etilo

Ejemplo 3(23) (referencia): 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-N-(3-(metiltio)fenil)-1-piperidincarboxamida

30 Ejemplo 3(24) (referencia): 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-N-(4-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(25) (referencia): N,4-bis(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(26) (referencia): N-(4-bromofenil)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(27) (referencia): 4-(4-clorofenil)-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(28) (referencia): 4-(4-clorofenil)-N-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

35 Ejemplo 3(29) (referencia): 4-(4-clorofenil)-N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(30) (referencia): N-(3-bromofenil)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(31) (referencia): N-(3-etilfenil)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

Ejemplo 3(32) (referencia): N-(3,4-diclorofenil)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

- Ejemplo 3(33) (referencia): 4-hidroxi-N,4-bis(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(34) (referencia): 4-(2-fluorofenil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(35) (referencia): N-(3,5-dimetilfenil)-4-(2-fluorofenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(36) (referencia): 3-(((4-(2-metilfenil)-1-piperidinil)carbonil)amino)benzoato de etilo
- 5 Ejemplo 3(37) (referencia): 4-(2-metilfenil)-N-(4-(metiltio)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(38) (referencia): 4-(3-fluorofenil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(39) (referencia): 4-(4-fluorofenil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(40) (referencia): 3-(((4-(4-metilfenil)-1-piperidinil)carbonil)amino)benzoato de etilo
- Ejemplo 3(41) (referencia): 4-(4-metilfenil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- 10 Ejemplo 3(42) (referencia): 3-(((4-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1-piperidinil)carbonil)amino)benzoato de etilo
- Ejemplo 3(43) (referencia): 4-(1-(((3-(trifluorometil)fenil)amino)carbonil)-4-piperidinil)benzoato de metilo
- Ejemplo 3(44) (referencia): N-(3-bromofenil)-4-hidroxi-4-fenil-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(45) (referencia): N-(3-etilfenil)-4-hidroxi-4-fenil-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(46) (referencia): N-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-4-fenil-1-piperidincarboxamida
- 15 Ejemplo 3(47) (referencia): 4-hidroxi-4-(2-metilfenil)-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(48) (referencia): 4-hidroxi-4-(3-metilfenil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(49) (referencia): 4-hidroxi-4-(3-metilfenil)-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(50) (referencia): N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-4-(3-metilfenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(51) (referencia): N-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-4-(3-metilfenil)-1-piperidincarboxamida
- 20 Ejemplo 3(52) (referencia): N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-4-hidroxi-4-(3-metilfenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(53) (referencia): 4-hidroxi-4-(4-metilfenil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(54) (referencia): N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-4-hidroxi-4-(4-metilfenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(55): N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-4-((6-metil-3,4-dihidro-1(2H)-quinolinil)metil)-1-piperidincarboxamida
- 25 Ejemplo 3(56): 4-((1-(((3,5-diclorofenil)amino)carbonil)-4-hidroxi-4-piperidinil)metil)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo
- Ejemplo 3(57): 4-butil-N-(3-etilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(58): N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-4-metil-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(59): N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-4-propil-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(60): N-(3-bromofenil)-4-butil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 30 Ejemplo 3(61): N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-4-propil-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(62): 4-hidroxi-4-metil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(63): 4-butil-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(64): 4-etil-4-hidroxi-N-(3-(metiltio)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(65): N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-4-metil-1-piperidincarboxamida
- 35 Ejemplo 3(66): N-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-4-metil-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(67): N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-4-propil-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(68): N-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-4-propil-1-piperidincarboxamida

- Ejemplo 3(69): 4-butil-N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(70): 4-butil-N-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(71): N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-4-hidroxi-4-propil-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(72): 4-butil-N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 5 Ejemplo 3(73): N-(3-etilfenil)-4-hidroxi-4-pentil-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(74): N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-4-pentil-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(75): 3-(((4-hexil-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil)amino)benzoato de metilo
- Ejemplo 3(76): N-(3-cianofenil)-4-hidroxi-4-pentil-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(77): 4-hidroxi-4-pentil-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- 10 Ejemplo 3(78): N-(3-cianofenil)-4-hexil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(79): 3-(((4-hidroxi-4-pentil-1-piperidinil)carbonil)amino)benzoato de etilo
- Ejemplo 3(80): 3-(((4-hexil-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil)amino)benzoato de etilo
- Ejemplo 3(81): N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-4-pentil-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(82): 4-hidroxi-N-(3-(metiltio)fenil)-4-pentil-1-piperidincarboxamida
- 15 Ejemplo 3(83): 4-hexil-4-hidroxi-N-(3-(metiltio)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(84): N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-4-pentil-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(85): N-(3-clorofenil)-4-hexil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(86): N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-4-hidroxi-4-pentil-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(87): N-(3,5-diclorofenil)-4-((etil(3-metilbenzoil)amino)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 20 Ejemplo 3(88): N-(3,5-diclorofenil)-4-((etil(4-metilbenzoil)amino)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(89): N-(3,5-diclorofenil)-4-((etil(heptanoil)amino)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(90): N-(3,5-diclorofenil)-4-((etil(hexanoil)amino)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(91): N-(3,5-diclorofenil)-4-((etil((2E)-3-fenil-2-propenoil)amino)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(92): N-(3,5-diclorofenil)-4-((etil(2-naftoil)amino)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 25 Ejemplo 3(93): 4-(((3-clorobenzoil)(etil)amino)metil)-N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(94): 4-(((2,3-diclorobenzoil)(etil)amino)metil)-N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(95): 4-(((3-ciclopentilpropanoil)(etil)amino)metil)-N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(96): N-(3,5-diclorofenil)-4-(((2,4-difluorobenzoil)(etil)amino)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(97): 4-(((ciclopentilacetil)(etil)amino)metil)-N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 30 Ejemplo 3(98): N-(3,5-diclorofenil)-4-(((3,4-dimetoxifenil)acetil)(etil)amino)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(99): 4-(((3-cloro-4-fluorobenzoil)(etil)amino)metil)-N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(100): N-(3,5-diclorofenil)-4-((etil(2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil)amino)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 35 Ejemplo 3(101): N-(3,5-diclorofenil)-4-((etil(3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil)amino)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(102): N-(3,5-diclorofenil)-4-((etil((2E)-3-(3-(trifluorometil)fenil)-2-propenoil)amino)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(103): N-(3,5-diclorofenil)-4-((etil(3-fluoro-4-metilbenzoil)amino)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

- Ejemplo 3(104): N-(3,5-diclorofenil)-4-((etil(4-(trifluorometoxi)benzoil)amino)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(105): N-(3,5-diclorofenil)-4-((etil(((1R*,2R*)-2-fenilciclopropil)carbonil)amino)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 5 Ejemplo 3(106): N-(3,5-diclorofenil)-4-((etil(2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil)amino)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(107) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-((3-metilbenzoil)amino)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(108) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-((4-fluorobenzoil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(109) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-(heptanoilamino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(110) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-((2-metoxibenzoil)amino)fenil)-1-piperidincarboxamida
- 10 Ejemplo 3(111) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-(hexanoilamino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(112) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-((2-clorobenzoil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(113) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-(octanoilamino)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(114) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-((3-fenilpropanoil)amino)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(115) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-((3-metoxibenzoil)amino)fenil)-1-piperidincarboxamida
- 15 Ejemplo 3(116) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-((2-tienilcarbonil)amino)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(117) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-((4-(trifluorometil)benzoil)amino)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(118) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-((2-fenoxipropanoil)amino)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(119) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-((3,4-diclorobenzoil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 20 Ejemplo 3(120) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-((2,4-difluorobenzoil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(121) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-((2,5-difluorobenzoil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(122) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-((2-etoxibenzoil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(123) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-((4-cianobenzoil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 25 Ejemplo 3(124) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-((3,5,5-trimetilhexanoil)amino)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(125) (referencia): N-(3-(((4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil)amino)fenil)-2-piridincarboxamida
- Ejemplo 3(126) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-((2,3-difluorobenzoil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(127) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-(((2,5-dimetoxifenil)acetil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 30 Ejemplo 3(128) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-(((3,4-dimetoxifenil)acetil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(129) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-((ciclobutilcarbonil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(130) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-((2-fluoro-5-(trifluorometil)benzoil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 35 Ejemplo 3(131) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-((5-fluoro-2-(trifluorometil)benzoil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(132) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-((3-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(133) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-((3,5-dimetoxibenzoil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 40 Ejemplo 3(134) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-((2-fluoro-3-(trifluorometil)benzoil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-

piperidincarboxamida

- Ejemplo 3(135) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-((4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 5 Ejemplo 3(136) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-((2-((difluorometil)tio)benzoil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(137) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-((4-(trifluorometoxi)benzoil)amino)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(138) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-((2-cloro-5-fluorobenzoil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 10 Ejemplo 3(139) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-((2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoil)amino)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(140) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-((2-(trifluorometoxi)benzoil)amino)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(141): N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-4-isopropil-1-piperidincarboxamida
- 15 Ejemplo 3(142): 3-(((4-(ciclohexilmetil)-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil)amino)benzoato de metilo
- Ejemplo 3(143): N-(3-bromofenil)-4-(ciclohexilmetil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(144): 3-(((4-(ciclohexilmetil)-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil)amino)benzoato de etilo
- Ejemplo 3(145): 4-(ciclohexilmetil)-4-hidroxi-N-(3-(metiltio)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(146): N-(3-clorofenil)-4-(ciclohexilmetil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 20 Ejemplo 3(147): 4-(ciclohexilmetil)-N-(3-etilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(148): 4-(ciclohexilmetil)-4-hidroxi-N-(4-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(149): 4-(ciclohexilmetil)-N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(150): 4-(ciclohexilmetil)-N-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(151): N-(3-bromofenil)-4-((etiltio)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 25 Ejemplo 3(152): 4-((etiltio)metil)-4-hidroxi-N-(3-metoxifenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(153): 4-((etiltio)metil)-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(154): N-(3-clorofenil)-4-((etiltio)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(155): 4-((etiltio)metil)-4-hidroxi-N-(3-metilfenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(156): N-(3-etilfenil)-4-((etiltio)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 30 Ejemplo 3(157): 4-((etiltio)metil)-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(158): 4-((etiltio)metil)-4-hidroxi-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(159): 4-((etiltio)metil)-4-hidroxi-N-(4-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(160): N-(3,5-dimetilfenil)-4-((etiltio)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(161): N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-4-((etiltio)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 35 Ejemplo 3(162): N-(3-bromofenil)-4-terc-butil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(163): 3-(((4-terc-butil-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil)amino)benzoato de etilo
- Ejemplo 3(164): 4-terc-butil-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(165): 4-terc-butil-4-hidroxi-N-(3-(metiltio)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(166): 4-terc-butil-N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida

- Ejemplo 3(167): 4-terc-butil-4-hidroxi-N-(3-metilfenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(168): 4-terc-butil-N-(3-etilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(169): 4-terc-butil-4-hidroxi-N-(4-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(170): 4-terc-butil-N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 5 Ejemplo 3(171): 4-terc-butil-N-(3,5-dimetilfenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(172): 4-terc-butil-N-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(173) (referencia): 3-(((4-ciclopentil-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil)amino)benzoato de metilo
- Ejemplo 3(174) (referencia): 4-ciclopentil-4-hidroxi-N-(3-metoxifenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(175) (referencia): N-(3-cianofenil)-4-ciclopentil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 10 Ejemplo 3(176) (referencia): 3-(((4-ciclopentil-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil)amino)benzoato de etilo
- Ejemplo 3(177) (referencia): 4-ciclopentil-4-hidroxi-N-(3-(metiltio)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(178) (referencia): 4-ciclopentil-4-hidroxi-N-(3-metilfenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(179) (referencia): 4-ciclopentil-N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(180) (referencia): 4-ciclopentil-4-hidroxi-N-(4-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida
- 15 Ejemplo 3(181) (referencia): 4-ciclopentil-4-hidroxi-N-(4-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(182) (referencia): 4-ciclopentil-N-(3,5-difluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(183) (referencia): N-(3-bromofenil)-4-hidroxi-4-(5-metil-2-piridinil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(184) (referencia): 4-hidroxi-N-(3-metoxifenil)-4-(5-metil-2-piridinil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(185) (referencia): N-(3-cianofenil)-4-hidroxi-4-(5-metil-2-piridinil)-1-piperidincarboxamida
- 20 Ejemplo 3(186) (referencia): 4-hidroxi-4-(5-metil-2-piridinil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(187) (referencia): N-(3-etilfenil)-4-hidroxi-4-(5-metil-2-piridinil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(188) (referencia): N-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-4-(5-metil-2-piridinil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(189) (referencia): 4-hidroxi-4-(5-metil-2-piridinil)-N-(4-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(190) (referencia): N-(3,5-dimetilfenil)-4-hidroxi-4-(5-metil-2-piridinil)-1-piperidincarboxamida
- 25 Ejemplo 3(191) (referencia): N-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-4-(5-metil-2-piridinil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(192) (referencia): N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-4-hidroxi-4-(5-metil-2-piridinil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(193) (referencia): N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-4-(dietilaminocarbonil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(194) (referencia): N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-4-(1-piperidinilcarbonil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(195) (referencia): 4-bencil-N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 30 Ejemplo 3(196) (referencia): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(197): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-terc-butil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(198): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-((etiltio)metil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(199) (referencia): 4-bencil-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- 35 Ejemplo 3(200) (referencia): 4-bencil-N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(201): N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-4-(3-metilbutil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(202) (referencia): 4-ciclopropil-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida

- Ejemplo 3(203) (referencia): N-(3-clorofenil)-4-ciclobutil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(204) (referencia): 4-ciclobutil-4-hidroxi-N-(4-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(205) (referencia): 4-hidroxi-4-(2-naftil)-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(206) (referencia): N-(3-clorofenil)-4-hidroxi-4-(2-naftil)-1-piperidincarboxamida
- 5 Ejemplo 3(207) (referencia): 4-hidroxi-4-(1-naftil)-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(208) (referencia): 4-hidroxi-4-(1-naftil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(209) (referencia): N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-4-(1-naftil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(210) (referencia): N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-4-(5-metil-2-piridinil)-1-piperidincarboxamida
- 10 Ejemplo 3(211) (referencia): N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(212) (referencia): N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-4-(2-naftil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(213): 4-((etil)metil)-N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(214) (referencia): N-(3-(ciclopentiloxi)fenil)-4-hidroxi-4-fenil-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(215) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(3-(ciclopentiloxi)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 15 Ejemplo 3(216) (referencia): N-(3-(ciclopentiloxi)fenil)-4-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(217) (referencia): 4-ciclobutil-N-(3-(ciclopentiloxi)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(218) (referencia): 4-ciclopentil-N-(3-(ciclopentiloxi)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(219): 4-terc-butil-N-(3-(ciclopentiloxi)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(220): 4-butil-N-(3-(ciclopentiloxi)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- 20 Ejemplo 3(221): 4-(ciclopentilmetil)-N-(3-(ciclopentiloxi)fenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(222): N-(3-(ciclopentiloxi)fenil)-4-hidroxi-4-(1-propilbutil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(223): N-(3-(ciclohexiloxi)fenil)-4-hidroxi-4-(1-propilbutil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(224): 4-hidroxi-4-(1-propilbutil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(225): N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-hidroxi-4-(1-propilbutil)-1-piperidincarboxamida
- 25 Ejemplo 3(226) (referencia): N-(3-(ciclopentiloxi)fenil)-4-hidroxi-4-(3-metilfenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(227) (referencia): N-(3-(ciclopentiloxi)fenil)-4-hidroxi-4-(4-metilfenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(228) (referencia): N-(3-(ciclohexiloxi)fenil)-4-hidroxi-4-(4-metilfenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(229) (referencia): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-hidroxi-4-(5-metil-2-piridinil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(230): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-hidroxi-4-(2-metilfenil)-1-piperidincarboxamida
- 30 Ejemplo 3(231) (referencia): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-ciclopropil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(232) (referencia): N-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-hidroxi-4-(1-naftil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(233) (referencia): 4-fenil-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(234) (referencia): 4-(4-bromofenil)-N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(235) (referencia): 4-(4-bromofenil)-1-((3-(trifluorometil)fenil)acetil)-4-piperidinol
- 35 Ejemplo 3(236) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(237) (referencia): N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-4-(5-metil-2-piridinil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(238) (referencia): N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-4-(6-metoxi-2-piridinil)-1-piperidincarboxamida

- Ejemplo 3(239): N-(3,5-diclorofenil)-4-(etoximetil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(240): 4-(butoximetil)-N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(241): 4-((benciloxi)metil)-N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(242): N-(3,5-diclorofenil)-4-hidroxi-4-(isopropoximetil)-1-piperidincarboxamida
- 5 Ejemplo 3(243): 4-hidroxi-4-pentil-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(244): 4-hexil-4-hidroxi-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(245): N-(3,5-diclorofenil)-4-hexil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(246): N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-4-hexil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(247): 4-hidroxi-N-(3-fenoxifenil)-4-propil-1-piperidincarboxamida
- 10 Ejemplo 3(248) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-nitrofenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(249) (referencia): 3-(((4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil)carbonil)amino)benzoato de etilo
- Ejemplo (250): 4-butil-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(251): N-(3-benzoilfenil)-4-butil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(252) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-vinilfenil)-1-piperidincarboxamida
- 15 Ejemplo 3(253) (referencia): N-(3-benzoilfenil)-4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(254) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-(fenoximetil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(255): N-(3-(benciloxi)fenil)-4-butil-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(256) (referencia): N-(3-(benciloxi)fenil)-4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(257) (referencia): 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-((fenilsulfonil)amino)fenil)-1-piperidincarboxamida
- 20 Ejemplo 3(258): 4-butil-4-hidroxi-N-(3-(fenoximetil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(259) (referencia): 4-hidroxi-4-(5-metil-2-piridinil)-N-(3-fenoxifenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(260) (referencia): 4-hidroxi-4-(2-naftil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(261): 4-sec-butil-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- Ejemplo 3(262): 4-hidroxi-4-(1-metilbutil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida
- 25 Ejemplo 3(263) (referencia): N-(3,5-dimetilfenil)-3-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1-piperazinil)-1-azetidincarboxamida
- Ejemplo 3(264) (referencia): 3-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1-piperazinil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-azetidincarboxamida

Ejemplo biológico 1: Evaluación de la actividad antagonista para EDG-5 monitorizando el cambio de concentración del ion de calcio intracelular.

- 30 Se cultivaron células de ovario de hámster chino (CHO) células que sobreexpresaban el gen EDG-5 humano en medio F12 de Ham (GIBCO BRL) que contenía FBS (suero bovino fetal) al 10%, penicilina/estreptomicina y blasticidina (5 µg/ml). Se incubaron las células cultivadas en una disolución de Fura2 (5 µM)-AM [medio F12 de Ham que contenía FBS (al 10%), tampón HEPES (20 mM, pH 7,4), y probenecid (2,5 mM)] a 37°C durante 60 minutos.
- 35 Entonces se lavaron una vez con una solución de Hank (2,5 mM) que contenía probenecid y se sumergieron en la misma disolución. Se fijó una placa en un sistema de selección de fármacos fluorescente, y se midió la concentración del ion de calcio intracelular durante 30 segundos sin estimulación. Se añadió una disolución de un compuesto (disolución en dimetilsulfóxido (DMSO) de 1 nM a 10 µM a la concentración final) que iba a someterse a prueba. Tras el transcurso de 5 minutos, se le añadió S1P (final concentración: 100 nM), se midió la concentración del ion de calcio intracelular antes y después de la adición cada 3 segundos (longitud de onda de excitación: 340 nm y 380 nm; longitud de onda de fluorescencia: 500 nm).
- 40

Se calculó la actividad antagonista para EDG-5 como una tasa de inhibición (%) mediante la siguiente ecuación, en la que se consideró el valor máximo de S1P (concentración final: 100 nM) en un pocillo en el que se añadió DMSO en vez de compuesto como valor de control (A), y en las células tratadas con el compuesto, se obtuvo el valor

diferencia (B) entre el valor antes de la adición del compuesto y el valor tras la adición y se comparó con el valor de control.

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = ((A-B) / A) \times 100$$

5 Además, se llevó a cabo la evaluación de antagonista para EDG-1 y EDG-3 usando células que sobreexpresaban EDG-1 o EDG-3 humano y usando el método anteriormente mencionado.

10 Como resultado, el compuesto de la presente invención mostró específicamente actividad antagonista para EDG-5 a menos de 10 μM . Por ejemplo, el valor de CI_{50} de N-(1H-1,3-dimetil-4-isopropilpirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino-N'-(3,5-dicloropiridin-4-il)urea (a continuación en el presente documento, denominado compuesto 1) es de 0,5 μM para EDG-5 y superior a 10 μM para EDG-1 y EDG-3. Además, el valor de CI_{50} de 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida (el compuesto descrito en el ejemplo 1(57) de referencia, a continuación en el presente documento, denominado compuesto 2) es de 0,4 μM para EDG-5 y superior a 10 μM para EDG-1 y EDG-3.

Ejemplo biológico 2: La actividad inhibidora para el antagonista de EDG-5 de la acción vasoconstrictora de la arteria basilar extraída canina por S1P.

15 Se sumergieron las arterias basilares extraídas de perros Beagle macho sacrificados (de 12 meses de edad) en solución de Krebs-Henseleit [cloruro de sodio 112 mmol/l, cloruro de potasio 5,9 mmol/l, cloruro de calcio 2,0 mmol/l, cloruro de magnesio 1,2 mmol/l, fosfato de sodio monobásico 1,2 mmol/l, hidrogenocarbonato de sodio NaHCO_3 25,0 mmol/l, glucosa 11,5 mmol/l, saturada mediante gas mixto (el 95% de O_2 + el 5% de CO_2)]. Se dividieron en 3-4 mm con tijeras oftálmicas y se prepararon como muestras anulares. Se colgaron los tejidos anulares preparados en un tubo de Magnus (volumen: 10 ml) lleno de solución de Krebs-Henseleit [$37 \pm 1^\circ\text{C}$, se aireó con gas mixto (el 95% de O_2 + el 5% de CO_2)] usando un gancho. A continuación, se cargaron con tensión de reposo de 1 g estabilizada durante aproximadamente 60 minutos, entonces se registró el movimiento constrictor en un registrador a través de un amplificador de deformación-compresión (AP-601G, Nihon Kohden) a partir de un transductor de fuerza-desplazamiento (captador FD TB-611T). Se usa serotonina (1 μM) como control positivo para la acción de constricción. Después de eso, añadiendo S1P (10 μM), se midió la acción vasoconstrictora. Como resultado, la serotonina y S1P produjeron constricción en las arterias basilares.

20 Tras 20 minutos desde la adición de S1P, se añadieron los compuestos de prueba (10 μM de cada uno del compuesto (1) y el compuesto (2) descrito en el ejemplo biológico 1 anteriormente mencionado) y se examinó el efecto inhibitor sobre la acción vasoconstrictora por S1P. Como resultado, los compuestos de prueba que tenían actividad antagonista de EDG-5 inhibieron la acción vasoconstrictora por S1P. Por otra parte, los compuestos de prueba que tenían EDG-1 y/o EDG-3 no mostraron efecto inhibitor. Los resultados se muestran en la figura 1 y la figura 2.

30 Además, los compuestos excepto el compuesto (1) y el compuesto (2) que tenían actividad antagonista de EDG-5 mostraron efecto inhibitor vasoconstrictor como el mismo efecto que el compuesto (1) y el compuesto (2). Además, el compuesto (1) y el compuesto (2) mostraron efecto inhibitor sobre la acción vasoconstrictora en conejo por S1P.

Ejemplo biológico 3: Efecto del antagonista de EDG-5 sobre la acción vasoconstrictora de arteria basilar extraída de rata

40 Se extrajeron arterias basilares de rata macho (CD(SD)IGS, macho, Charles River Japan, Inc., de 8 semanas de edad - 10 semanas de edad, 350-450 g) y se sumergieron rápidamente en solución de Krebs-Henseleit enfriada. Se dividieron las arterias basilares extraídas en aproximadamente 3 mm de anchura con tijeras oftálmicas y se prepararon como muestras anulares. Se colgaron las muestras en microbaño para tejidos y órganos (MTOB-1: Preimeteck Corp.) lleno de solución de Krebs-Henseleit (37°C). Se cargaron con tensión de reposo de aproximadamente 0,2 g estabilizada durante aproximadamente 60 minutos, y entonces se registró el movimiento constrictor en un registrador (Linearcoda WR3320: Graphtec Corp.) a través de un amplificador de deformación-compresión (AP-601G, Nihon Kohden) a partir del microbaño para tejidos y órganos. Como resultado del examen del efecto del compuesto (2) y N-(2,6-dicloro-4-piridinil)-2-(4-isopropil-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)hidrazincarboxamida (a continuación en el presente documento denominado compuesto (3)), se confirmó el efecto inhibitor de los mismos compuestos. Los resultados se muestran en la figura 3 y la figura 4.

50 Ejemplo biológico 4: Efecto del antagonista de EDG-5 en el sistema de medición de la acción vasoconstrictora de arteria basilar de rata inducido por S1P.

55 Se anestesió una rata (CD(SD)IGS, macho, Charles River Japan Inc., 11 semanas de edad - 13 semanas de edad, 400-550 g) mediante inyección de uretano (1,2 g/kg, por vía s.c.), se realizó una incisión en el cuero cabelludo del occipital para la administración de S1P en la cisterna y entonces se fijó a la posición dorsal. Se le insertó a la rata un catéter en la tráquea y entonces, se cortó con el esófago y se expuso el cráneo en la base del cerebro. Bajo el microscopio estereoscópico, se realizó cuidadosamente una operación de craneotomía con taladro eléctrico y pinzas con bisturí. Se hizo que estuviese expuesta la arteria basilar, y se realizó en la condición en que se dejó la

aracnoides y se exfolió el revestimiento sobre la arteria basilar, y pudo observarse. Se realizaron la observación y captura de imágenes de la arteria basilar usando el microscopio estereoscópico (Olympus Optics Inc., SZH-10) y la cámara de dispositivo de carga acoplada (CCD) (FUJIFILM, HC-2500) conectada con el mismo. Se usó Macscope (MITANI Corp.) como el software de captura de imágenes. Antes de la administración de S1P en la cisterna, se realizó una grabación alrededor de la arteria basilar más de tres veces y se confirmó que la longitud del diámetro era constante. Se indujo la acción vasoconstrictora de la arteria basilar mediante la administración de S1P en la cisterna. Tras la administración durante 30 minutos de S1P, se administró el compuesto (3) (10 µg/100 µl/rata, por vía i.c.). Se realizó la grabación de la arteria basilar a los 3, 5, 10, 15, 20, 25, 28, 30, 33, 35, 40, 45, 50, 60 minutos tras la administración de S1P en la cisterna. Se midió el diámetro de la arteria basilar mediante la selección de una zona que no tenía ninguna ramificación en el centro de la arteria basilar. Se calculó el diámetro mediante comparación con la longitud del micrómetro (0,2 mm, escala de 0,01 mm) grabado en la misma condición. Se usó Adobe Photoshop (versión 5.0J) para el análisis. El diámetro de la arteria basilar (valor previo, 0 min.) antes de la administración de S1P usó la media para la grabación tres veces. El cálculo del porcentaje del diámetro de la arteria basilar se calculó dividiendo el diámetro tras la administración de S1P entre un valor previo. Se usó la prueba de la t para la prueba estadística (*:p<0,05, **:p<0,01 frente a vehículo). Los resultados se muestran en la figura 5. El compuesto (3) inhibió la acción vasoconstrictora de la arteria basilar por S1P.

Ejemplo biológico 5: Efecto del antagonista de EDG-5 en el sistema de medición de disminución del flujo sanguíneo a la duramadre inducido por S1P.

Se anestesió una rata (CD(SD)IGS, macho, Charles River Japan Inc., 10 semanas de edad - 13 semanas de edad, 450-520 g) mediante inyección de uretano (1,2 g/kg, s.c.), se le colocó un catéter en la vena femoral (tubo de polietileno SP10; D.I. 0,28 mm, D.E. 0,61 mm : Natsume Seisakusho Co. Ltd.) para la administración de compuestos, y entonces se hizo que el flujo sanguíneo hasta el cerebro se produjera sólo a través de la arteria vertebral ligando ambos lados de las arterias carótidas comunes. A continuación, se hizo un corte abierto con el bisturí y se expuso la zona de la cabeza para medir el flujo sanguíneo a la duramadre y administrar en la cisterna. Además, se colocó un catéter en la tráquea (tubo de polietileno; tamaño 7,9: Hibiki) y se conectó al respirador artificial. Se realizó la medición del flujo sanguíneo a la duramadre para transmitir luz láser hasta el cráneo usando el aparato de obtención de imágenes con láser Doppler Moon (Moor LDI) [alejado aproximadamente 11 cm del objeto de la medición, aproximadamente 150 puntos tanto de resolución de medición XY, barrido de un área de aproximadamente 2,8x2,8 cm (150 puntos/2,8 cm)]. Además, se integró la condición de medición implicada en el cálculo de flujo (flujo; valor relativo) tal como sensibilidad-ganancia, etc., dentro de todo el experimento. Se capturaron las imágenes de flujo sanguíneo a través del software de captura, moor LDI Measurement V3.08, y se trataron los datos de imagen con el software analizado, moor LDI Image Processing V3.08. Se estabilizó el flujo sanguíneo mediante la administración a través de la vena femoral a una dosificación de 10 mg/kg de compuesto (3) o con vehículo (DMSO al 0,1% (v/v)/plasma de rata). Y entonces, se administró S1P en la cisterna y consecutivamente se midió el flujo sanguíneo. La dosificación de S1P fue de 300 µg/kg y la capacidad de dosificación era de 100 µl/rata. Se realizó la medición antes de la administración de vehículo o compuesto (3), tras la administración durante 20 minutos de vehículo o compuesto (3) y tras la administración durante 20 minutos de S1P. Los resultados se muestran en la figura 6. El compuesto (3) inhibió la disminución del flujo sanguíneo a la duramadre por S1P.

Ejemplo biológico 6: Efecto inhibitor del antagonista de EDG-5 en el sistema de medición de la acción vasoconstrictora de arteria renal canina por S1P

Se sumergieron las arterias renales extraídas de un perro Beagle macho sacrificado (de 12 meses de edad) en solución de Krebs-Henseleit [cloruro de sodio 112 mmol/l, cloruro de potasio 5,9 mmol/l, cloruro de calcio 2,0 mmol/l, cloruro de magnesio 1,2 mmol/l, fosfato de sodio monobásico 1,2 mmol/l, hidrogenocarbonato de sodio NaHCO₃ 25,0 mmol/l, glucosa 11,5 mmol/l, saturada mediante gas mixto (el 95% de O₂ + el 5% de CO₂)]. Se dividieron en 3-4 mm con tijeras oftálmicas y se prepararon como muestras anulares. Se colgaron los tejidos anulares preparados en un tubo de Magnus (volumen: 10 ml) lleno de solución de Krebs-Henseleit [37±1°C, se aireó con gas mixto (el 95% de O₂ + el 5% de CO₂)] usando un gancho. A continuación, se cargaron con tensión de reposo de 1 g estabilizada durante aproximadamente 60 minutos, entonces se registró el movimiento constrictor en un registrador a través de un amplificador de deformación-compresión (AP-601G, Nihon Kohden) a partir de un transductor de fuerza-desplazamiento (captador FD TB-611T). La serotonina (1 µM) se usa como control positivo para la acción de constricción. Después de eso, añadiendo S1P (10 µM), se midió la acción vasoconstrictora. Como resultado, la serotonina y S1P produjeron una constricción de las arterias renales.

Tras 40 minutos desde la adición de S1P (1 µM), se añadieron los compuestos de prueba (10 µM de cada uno del compuesto (1) y el compuesto (2) y se examinó el efecto inhibitor sobre la acción vasoconstrictora por S1P. Como resultado, los compuestos de prueba que tenían actividad antagonista de EDG-5 inhibieron la acción vasoconstrictora de las arterias renales por S1P. Por otra parte, los compuestos de prueba que tenían EDG-1 y/o EDG-3 no mostraron efecto inhibitor. Los resultados se muestran en la figura 7 y la figura 8.

Además, los compuestos excepto los compuestos anteriormente mencionados mostraron efecto inhibitor vasoconstrictor como el mismo efecto. Además, los compuestos anteriormente mencionados mostraron efecto inhibitor sobre la acción vasoconstrictora en conejo de la arteria renal por S1P.

Se sumergió la aorta torácica extraída de rata SD sacrificada (7-13 semanas de edad) en solución de Krebs-Henseleit [cloruro de sodio 112 mmol/l, cloruro de potasio 5,9 mmol/l, cloruro de calcio 2,0 mmol/l, cloruro de magnesio 1,2 mmol/l, fosfato de sodio monobásico 1,2 mmol/l, hidrogenocarbonato de sodio NaHCO_3 25,0 mmol/l, glucosa 11,5 mmol/l, saturada mediante gas mixto (el 95% de O_2 + el 5% de CO_2)]. Se dividieron en 3-4 mm con tijeras oftálmicas y se prepararon como muestras verticales. Se colgaron las muestras preparadas en un tubo de Magnus (volumen: 10 ml) lleno de solución de Krebs-Henseleit [$37 \pm 1^\circ\text{C}$, se aireó con gas mixto (el 95% de O_2 + el 5% de CO_2)] usando un gancho. A continuación, se cargaron con tensión de reposo de 0,5 g estabilizada durante aproximadamente 60 minutos, entonces se registró el movimiento constrictor en un registrador a través de un amplificador de deformación-compresión (AP-601G, Nihon Kohden) a partir de un transductor de fuerza-desplazamiento (captador FD TB-611T). Se usa el estimulante del sistema nervioso simpático, fenilefrina, (10 μM) como control positivo para la acción de constricción. Después de eso, añadiendo S1P (10 μM), se midió la acción vasoconstrictora. Como resultado, la fenilefrina y S1P produjeron constricción de la aorta torácica de rata.

Tras una hora desde la adición de S1P, se añadieron los compuestos de prueba [10 μM de compuesto (1)] y se examinó el efecto inhibitor sobre la acción vasoconstrictora por S1P. Como resultado, los compuestos de prueba que tenían actividad antagonista de EDG-5 no inhibieron la acción vasoconstrictora de la aorta torácica por fenilefrina sino que inhibieron específicamente la acción vasoconstrictora de la aorta torácica por S1P. Por otra parte, los compuestos de prueba que tenían EDG-1 y/o EDG-3 no mostraron que inhibieran la acción vasoconstrictora por fenilefrina y S1P. Los resultados se muestran en la figura 9.

Además, los compuestos que tenían actividad antagonista de EDG-5 excepto el compuesto (1) mostraron efecto inhibitor vasoconstrictor como el mismo efecto que el compuesto (1). Además, los compuestos (1) mostraron efecto inhibitor sobre la acción vasoconstrictora de aorta torácica de conejo y canina por S1P.

Ejemplo biológico 8: Actividad antagonista de EDG-5 sobre el aumento de la tensión arterial de rata por S1P

Se anestesió una rata SD macho (8 semanas de edad - 10 semanas de edad) mediante inyección de pentobarbital sódico (50 mg/ml/kg), tras una incisión en la línea media en la zona cervical, se expuso la tráquea mediante exfoliación de la capa muscular de la tráquea y se insertó una cánula compuesta por polietileno en la tráquea. A continuación, se insertó un catéter compuesto por polietileno en la arteria carótida común y la vena yugular común. Se conectó el catéter insertado en la arteria carótida común al transductor piezoeléctrico y se registró la tensión arterial en el registrador a través de un amplificador de deformación-compresión. Tras finalizarse la operación anteriormente mencionada, en el caso en que se rompió la médula espinal, se rompió la médula espinal mediante la inserción de un poste inoxidable en la cavidad de la médula espinal. Tras romperse la médula espinal, se conectó inmediatamente la cánula traqueal al dispositivo de respiración para animales pequeños y se realizó la ventilación artificial en las condiciones de un volumen de ventilador de 6 ml/kg y una velocidad de 60 veces/min. Después, se administró S1P y se confirmó que la tensión arterial estaba aumentada. A continuación, se inyectó por vía intraperitoneal el fármaco de prueba (el compuesto (3)) y vehículo en la rata y se observó la actividad inhibitora sobre la acción de aumento de la tensión arterial por S1P. Como resultado, el compuesto (3) inhibió el aumento de la tensión arterial por S1P.

Ejemplo biológico 9: Actividad antagonista de EDG-5 sobre la tensión arterial de rata SHR

Se anestesió una rata (SHR/Crj, macho, Charles River Japan Inc., 12 semanas de edad - 13 semanas de edad) con éter, y entonces se fijó la rata en la posición dorsal en la mesa del laboratorio. Se insertó una cánula llena de solución salina fisiológica que contenía heparina en la arteria femoral y se insertó una cánula llena de solución salina fisiológica en la vena femoral, respectivamente. Tras finalizar la operación, se fijó la rata en la jaula Ballman y se dejó en reposo hasta su despertar. Se conectó la cánula arterial con el transductor piezoeléctrico (DX-100, Nihon Kohden) y se midió la tensión arterial a través de un amplificador de deformación-compresión (AP-601G, Nihon Kohden). Tras aproximadamente 30 minutos desde que se confirmó el despertar de la rata, se midió la tensión arterial durante 30 minutos adicionales y entonces, se administró por vía intravenosa el compuesto (3) (1 mg/kg, 3 mg/kg y 10 mg/kg, por vía i.v.) o vehículo (10% DMSO/plasma). Tras la administración, se midió la tensión arterial durante más de 30 minutos. Los resultados se muestran en la figura 10. El compuesto (3) mostró efectos antihipertensivos de manera independiente de la dosis sobre la rata SHR en el despertar. En cambio, el compuesto (3) tuvo poco efecto sobre la frecuencia cardiaca.

Ejemplo biológico 10: Efecto del antagonista de EDG-5 sobre la acción vasoconstrictora de arteria coronaria de conejo extraída

Se extrajo el corazón de un conejo macho (NZ White, de aproximadamente 2 kg) con anestesia y se sumergió en solución de Krebs-Henseleit enfriada. Después de eso, se cortó la arteria coronaria, se retiraron el músculo cardiaco y el tejido adiposo conectado alrededor del corazón y se prepararon muestras anulares. Se colgaron las muestras en microbaño para tejidos y órganos (MTOB-1: Preimtech Corp.) lleno de solución de Krebs-Henseleit (37°C) o un tubo de Magnus, se cargaron con tensión de reposo de aproximadamente 0,2 g - 0,5 g estabilizada durante aproximadamente 60 minutos, y entonces se registró el movimiento constrictor en un registrador (Linearcoda WR3320: Graphtec Corp.) a través de un amplificador de deformación-compresión (AP-601G, Nihon Kohden). Como resultado de la actividad del compuesto (3) sobre la constricción por S1P, se confirmó la actividad inhibitora del

mismo compuesto.

Ejemplo biológico 11: Efecto sobre el corazón de rata extraído (corazón de Langendorff) por S1P

Se anestesió una rata (CD(SD)IGS, macho, Charles River Japan Inc., 8 semanas de edad - 10 semanas de edad, 300-450 g) con dietil éter, se abrió la cavidad abdominal, se le inyectó heparina por vía intravenosa y entonces, se desangró hasta su muerte. Se extrajo rápidamente el corazón abriendo la cavidad torácica y se sumergió el corazón extraído en solución de Krebs-Henseleit enfriada. Se recortaron los tejidos con enfriamiento, se insertaron los arcos aórticos en el equipo de medición de la función cardiaca y se fijaron con suturas sin fugas. Se midió la función cardiaca de la rata usando el equipo de medición de la función cardiaca (modelo IPH-W2, Labo-support). Se usó el equipo en el modo de corazón de Langendorff (modo cardiaco no funcional) y la carga era de 68-70 mmHg. El marcapasos no funcionó y se usó solución de Krebs-Henseleit (37°C) como la disolución de nutrientes. Se insertó un catéter lleno de solución salina fisiológica en el ventrículo izquierdo, se conectó el catéter al transductor piezoeléctrico (DX-100, Nihon Kohden) y se midió la presión del ventrículo izquierdo (LVP) a través de un amplificador de deformación-compresión (AP-601G, Nihon Kohden). Se calculó la frecuencia cardiaca usando datos de LVP con el equipo de medición de la frecuencia cardiaca (AT-601G, Nihon Kohden) y se calculó dLVP/dt con un procesador diferencial (EQ-641G, Nihon Kohden). Se pusieron sondas de medidor de flujo electromagnético (modelo FF-020T, diámetro interior de 2 mm, Nihon Kohden) en el camino para el paso de la disolución de nutrientes y se midió la velocidad de flujo de la disolución de nutrientes (correspondiente a la velocidad de flujo sanguíneo de la arteria coronaria) usando un medidor de flujo electromagnético (MFV-3100, Nihon Kohden). Se realizó la administración de S1P y los compuestos mediante inyección de dilución con disolución de nutrientes en el paso de la disolución de nutrientes usando una bomba de infusión. Se estableció la velocidad de inyección de la disolución de fármaco como la velocidad de flujo de la disolución de nutrientes antes de empezar la administración. S1P disminuyó de manera dependiente de la dosis la fuerza de contracción del músculo cardiaco. Usando el modelo anteriormente mencionado, se examinó el efecto del antagonista de EDG-5 sobre la función cardiaca. Los resultados se muestran en la figura 11. El antagonista de EDG-5, el compuesto (1), el compuesto (2) y el compuesto (3) aumentaron la velocidad de flujo de la disolución de nutrientes. Además, aumentaron la fuerza de contracción del músculo cardiaco al mismo tiempo. Mostraron poco efecto sobre la frecuencia cardiaca. Los resultados sugirieron que el antagonista de EDG-5 tenía independientemente efectos de relajación de los vasos sanguíneos coronarios y mejora del estado de isquemia cardiaca. No se mostraron los datos y el experimento que usó aurícula derecha extraída (con marcapasos) no sugirió que S1P tuviera poco efecto sobre la fuerza de contracción del músculo cardiaco y la frecuencia cardiaca. Se consideró que S1P no tenía una acción cronotrópica directa ni una acción inotrópica sobre el marcapasos y el músculo cardiaco y S1P tenía un efecto de disminución sobre la función cardiaca al contraer los vasos sanguíneos coronarios e isquemia.

Ejemplo biológico 12: Efecto del antagonista de EDG-5 sobre la constricción de la vena de conejo extraída

Se retiró la vena portal/vena mesentérica de un conejo macho (NZ White, aproximadamente de 2 kg) con anestesia y se preparó una muestra vertical de 2-3 mm de anchura y 3-4 mm de longitud. Se colgaron las muestras preparadas en un tubo de Magnus (volumen: 5 ml) lleno de solución de Krebs-Henseleit (37°C) usando un gancho. Se cargaron con tensión de reposo de 0,5 g estabilizada durante aproximadamente 60 minutos, entonces se registró el movimiento constrictor en un registrador (registrador lineal WR3320: Graphtec Corp.) a través de un amplificador de deformación-compresión (AP-601G, Nihon Kohden) a partir de un transductor de fuerza-desplazamiento (captador FD TB-611T). Los resultados se muestran en la figura 12. Como resultado del examen del efecto del compuesto (2) sobre la contracción de la vena por S1P, se confirmó el efecto inhibitor del mismo compuesto.

Ejemplo de formulación 1 (referencia)

Se mezclaron los siguientes componentes en un método convencional, se punzonaron proporcionando 100 comprimidos que contenían cada uno 50 mg de principio activo.

45 N-(1H-1,3,4-trimetilpirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino-N'-(3-clorofenil)urea (5,0 g)

carboximetilcelulosa cálcica (disgregante) (0,2 g)

estearato de magnesio (lubricante) (1,0 g)

celulosa microcristalina (4,7 g)

Ejemplo de formulación 2: (referencia)

50 Se mezclaron los siguientes componentes en un método convencional. Se esterilizó la disolución en un método convencional, se llenó en ampollas de 5 ml cada una y se liofilizó en un método convencional proporcionando 100 ampollas que contenían cada una 20 mg de principio activo.

N-(1H-1,3,4-trimetilpirazolo[3,4-b]piridin-6-il)amino-N'-(3-clorofenil)urea (2,0 g)

manitol (20 g)

agua destilada (1000 ml)

Ejemplo de formulación 3: (referencia)

Se mezclaron los siguientes componentes en un método convencional, se punzonaron proporcionando 100 comprimidos que contenían cada uno 50 mg de principio activo.

- 5 4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida (5,0 g)
- carboximetilcelulosa cálcica (disgregante) (0,2 g)
- estearato de magnesio (lubricante) (1,0 g)
- celulosa microcristalina (4,7 g)

Ejemplo de formulación 4: (referencia)

- 10 Se mezclaron los siguientes componentes en un método convencional. Se esterilizó la disolución en un método convencional, se llenó en ampollas de 5 ml cada una y se liofilizó en un método convencional proporcionando 100 ampollas que contenían cada una 20 mg de principio activo.

4-(4-bromofenil)-4-hidroxi-N-(3-(trifluorometil)fenil)-1-piperidincarboxamida (2,0 g)

manitol (20 g)

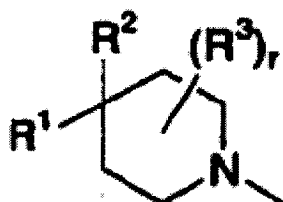
- 15 agua destilada (1000 ml)

REIVINDICACIONES

1. Compuesto representado por la fórmula (I)



en la que A representa



5

en la que R¹ representa un sustituyente de cadena seleccionado del grupo que consiste en alquilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s), alquenilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s) y alquinilo opcionalmente con un(os) sustituyente(s),

R² representa hidroxilo,

10

R³ representa un sustituyente y

r representa 0 o un número entero de 1-4,

X representa un enlace sencillo,

Y representa -CO- o -CS-,

Z representa -NH-,

15

B representa un grupo cíclico seleccionado de benceno, piridina, oxazol, tiofeno, furano y pirimidina, cualquiera de los cuales tiene opcionalmente un(os) sustituyente(s),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

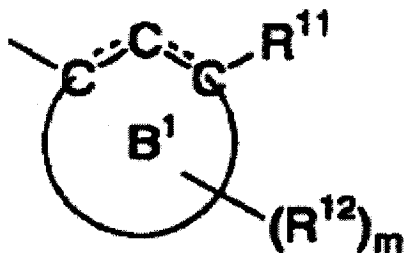
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el sustituyente de cadena es alquilo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el sustituyente de cadena es alquilo sustituido.

20

4. Compuesto según la reivindicación 2, en el que el grupo cíclico opcionalmente con sustituyente(s) representado por B está sustituido con 1 o al menos 2 sustituyente(s).

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que el grupo cíclico con al menos 2 sustituyentes es



25

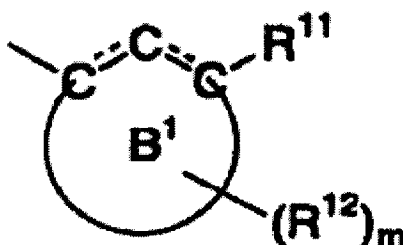
en el que B¹ representa un anillo de carbono de un anillo aromático tal como se definió en la reivindicación 1,

R¹¹ y R¹² representan cada uno un sustituyente,

m representa un número entero de 1-4, y

los otros símbolos tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados.

6. Compuesto según la reivindicación 3, en el que el grupo cíclico opcionalmente con sustituyente(s) representado por B está sustituido con 1 o al menos 2 sustituyente(s).
7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que el grupo cíclico con al menos 2 sustituyentes es



5

en el que B¹ representa un anillo de carbono de un anillo aromático tal como se definió en la reivindicación 1,

R¹¹ y R¹² representan cada uno sustituyentes,

m representa un número entero de 1-4, y

10

los otros símbolos tienen los mismos significados que los anteriormente mencionados.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada de trastorno espasmódico cardiovascular, hipertensión, enfermedad renal, infarto cardíaco, angina cardíaca, arritmia, facilitación de la tensión arterial portal implicada en cirrosis hepática, varicosidad implicada en cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, asma, nefropatía, diabetes e hiperlipidemia.

15

FIG. 1

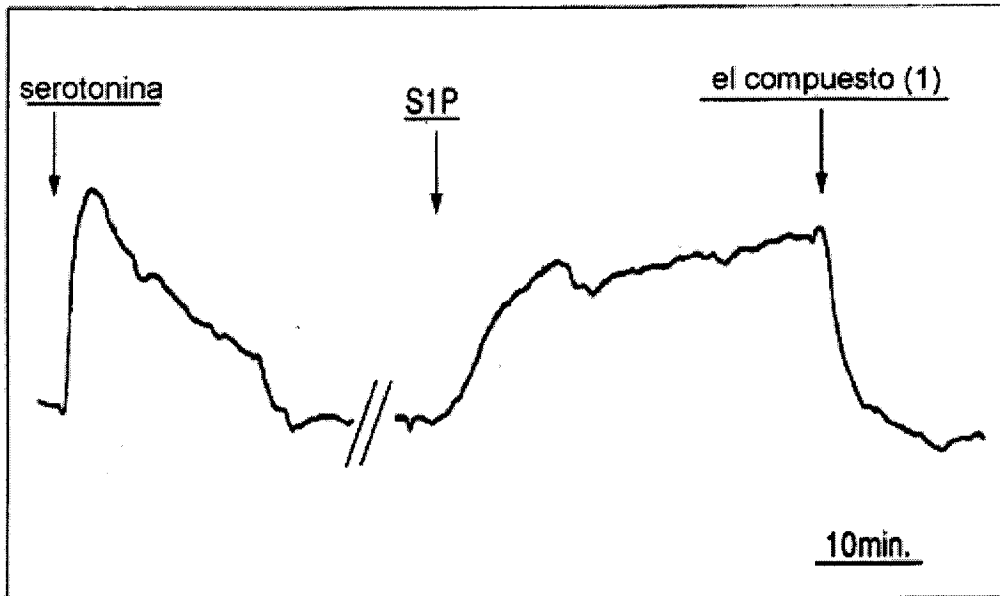


FIG. 2

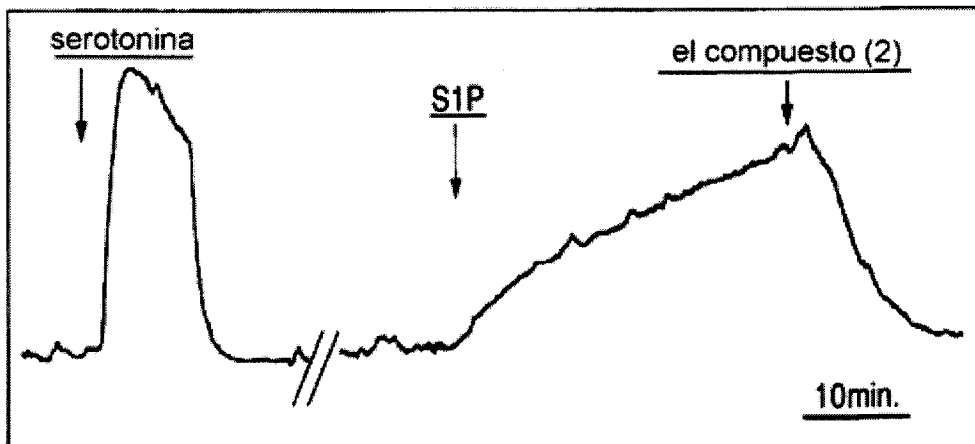


FIG. 3

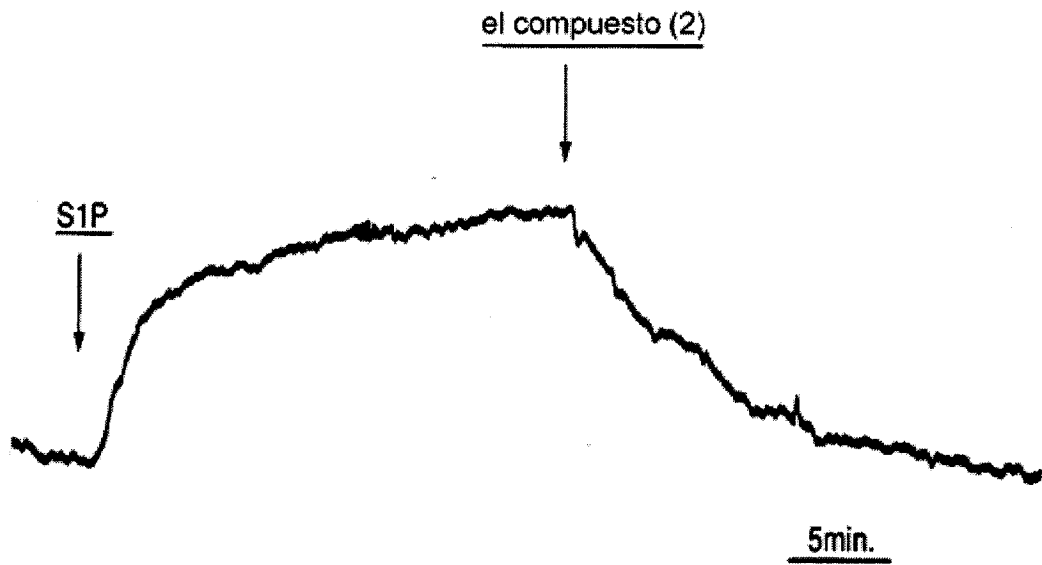


FIG. 4

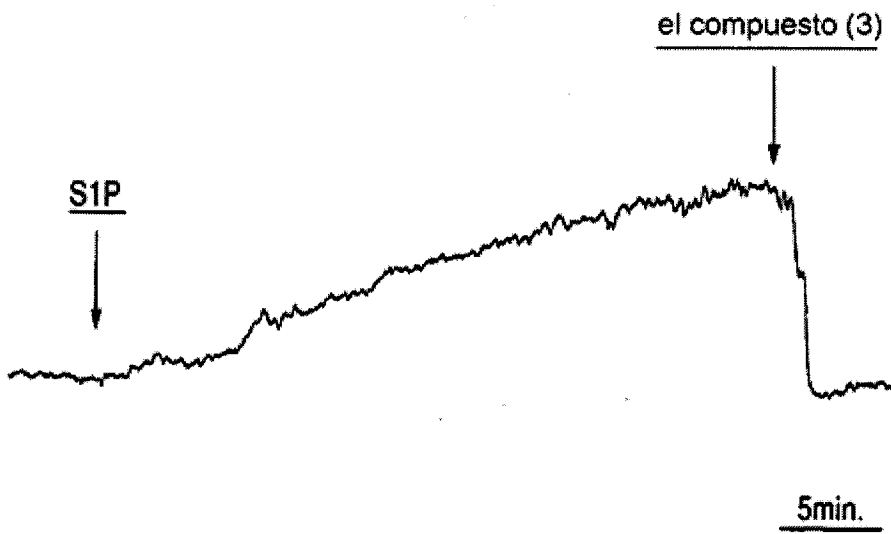


FIG. 5

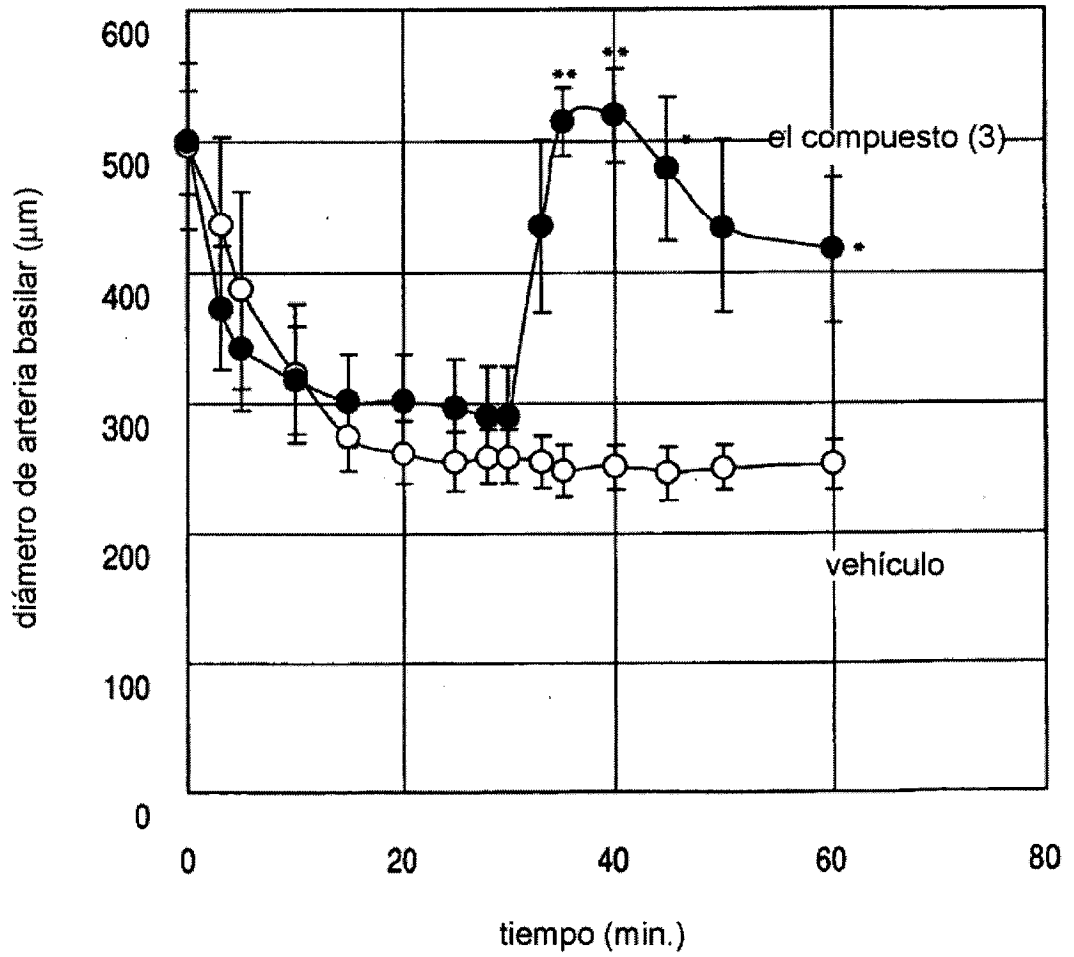


FIG. 6

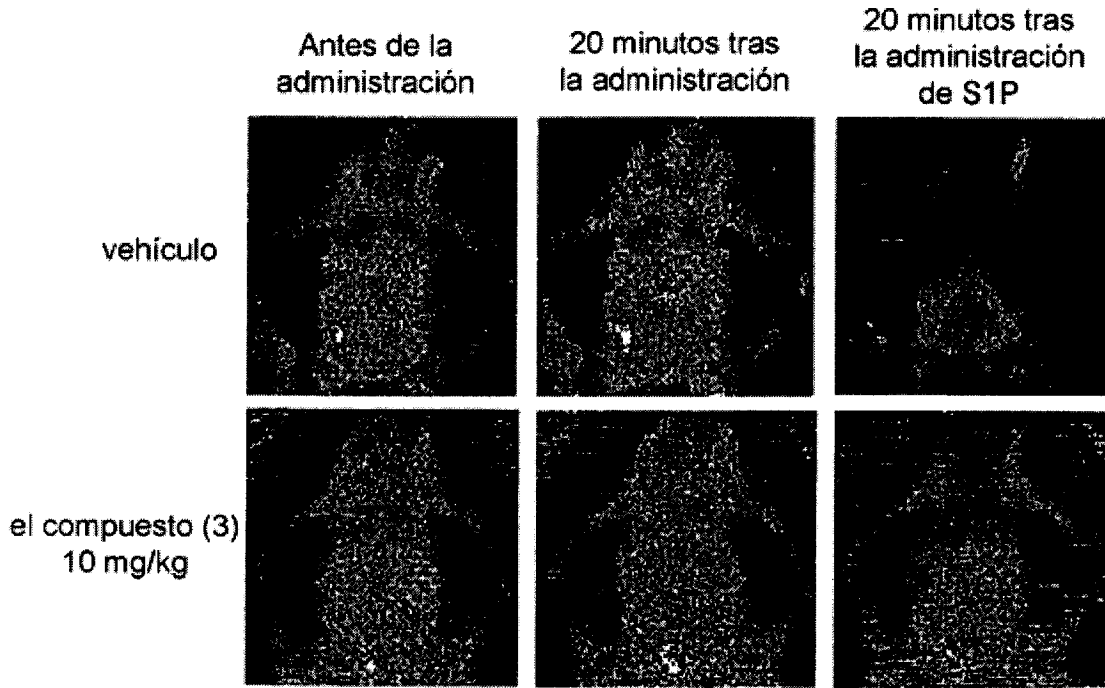


FIG. 7

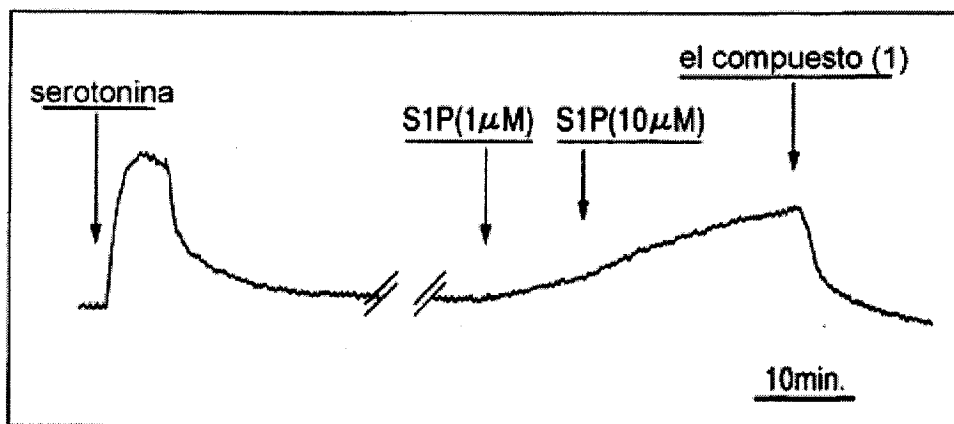


FIG. 8

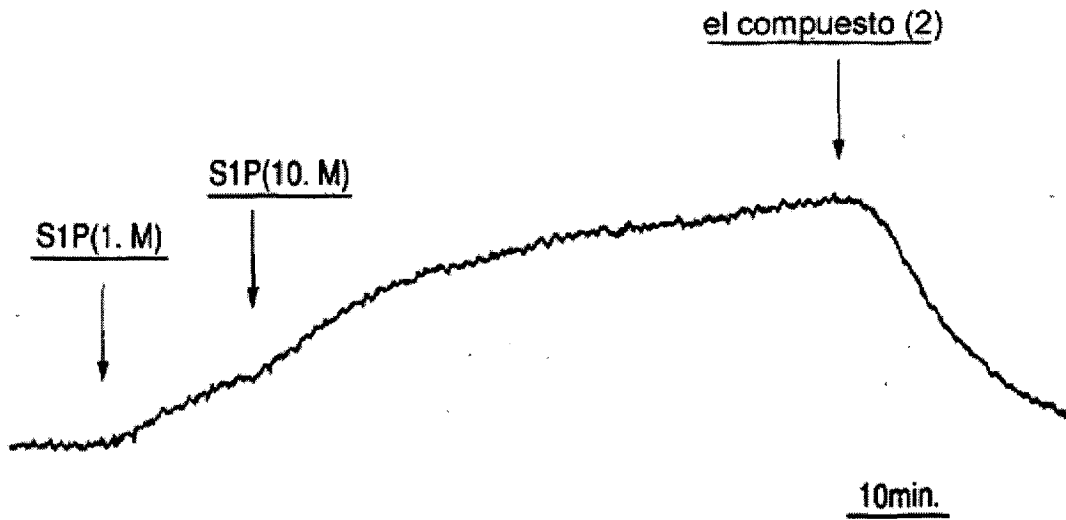


FIG. 9

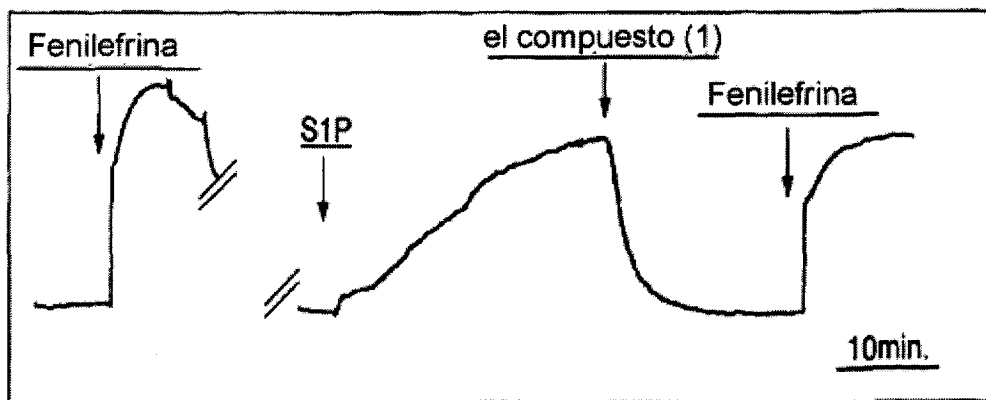


FIG. 10

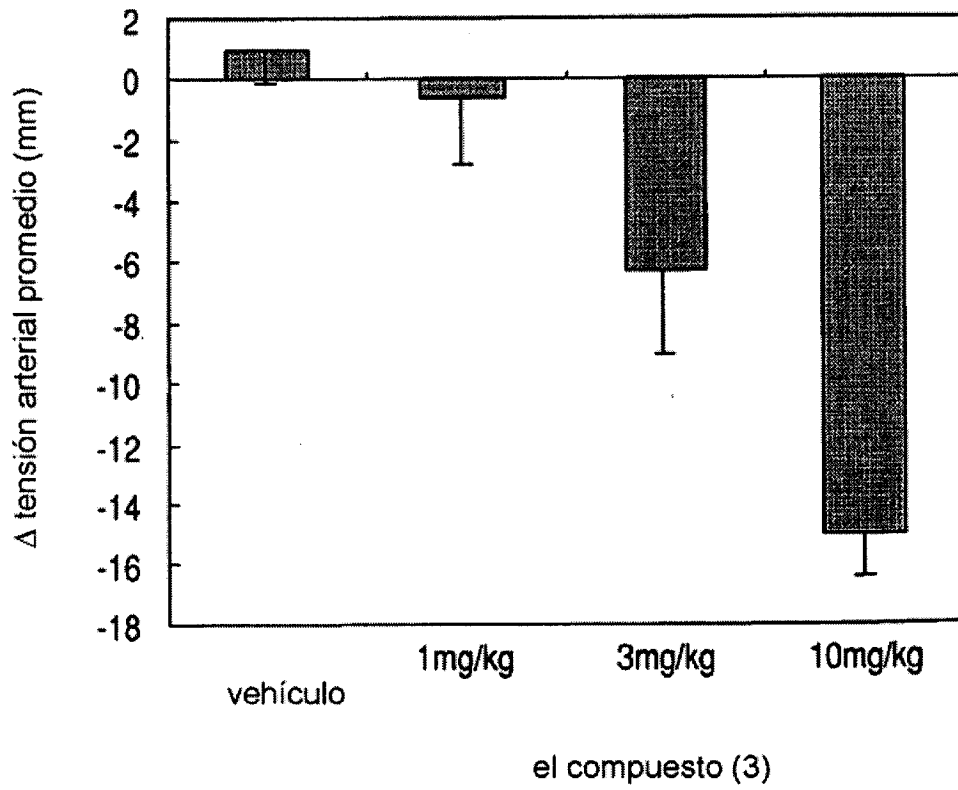


FIG. 11

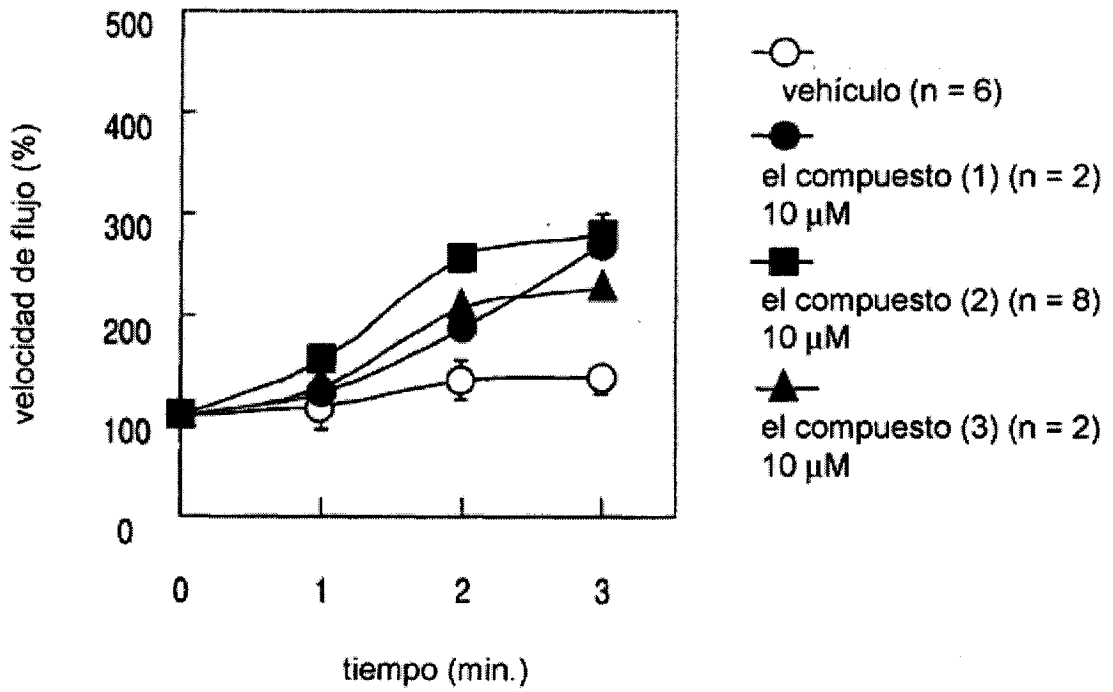


FIG. 12

