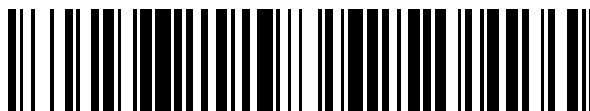


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 486 674**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2010 E 10719479 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2421852**

54 Título: **Piperazinilazetidilamidas heteroaromáticas y aromáticas como inhibidores de la monoacilglicerol lipasa**

30 Prioridad:

**22.04.2009 US 171660 P**

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

**19.08.2014**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**CHEVALIER, KRISTEN M.;  
DAX, SCOTT L.;  
FLORES, CHRISTOPHER M.;  
LIU, LI;  
MACIELAG, MARK J.;  
MCDONNELL, MARK E.;  
NELEN, MARINA I.;  
PROUTY, STEPHEN;  
TODD, MATTHEW;  
ZHANG, SUI-PO;  
ZHU, BIN;  
NULTON, ERICA L. y  
CLEMENTE, JOSE**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO FACES, José**

ES 2 486 674 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).

**Piperazinilazetidilamidas heteroaromáticas y aromáticas como inhibidores de la monoacilglicerol lipasa****DESCRIPCIÓN**

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a novedosos inhibidores de la monoacilglicerol lipasa (MGL), composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento, mejora y/o prevención de un trastorno de MGL en un sujeto, que incluye un mamífero y/o ser humano, en el que la enfermedad, síndrome o afección está afectado por MGL.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se ha usado *Cannabis sativa* para el tratamiento de dolor durante muchos años. El  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol es un principio activo importante de *Cannabis sativa* y un agonista de receptores de cannabinoides (Pertwee, Brit J Pharmacol, 2008, 153, 199-215). Se han clonado dos receptores acoplados a proteína G de cannabinoide, el receptor de cannabinoides tipo 1 (CB<sub>1</sub> Matsuda y col., Nature, 1990, 346, 561-4) y el receptor de cannabinoides tipo 2 (CB<sub>2</sub> Munro y col., Nature, 1993, 365, 61-5). CB<sub>1</sub> se expresa centralmente en áreas del cerebro tales como el hipotálamo y el núcleo caudado, además de periféricamente en el hígado, tubo gastrointestinal, páncreas, tejido adiposo y músculo esquelético (Di Marzo y col., Curr Opin Lipidol, 2007, 18, 129-140). CB<sub>2</sub> se expresa predominantemente en células inmunitarias, tales como monocitos (Pacher y col., Amer J Physiol, 2008, 294, H1133-H1134), y bajo ciertas condiciones, también en el cerebro (Benito y col., Brit J Pharmacol, 2008, 153, 277-285) y en músculo esquelético (Cavuoto y col., Biochem Biophys Res Commun, 2007, 364, 105-110) y cardíaco (Hajrasouliha y col., Eur J Pharmacol, 2008, 579, 246-252). Una abundancia de datos farmacológicos, anatómicos y electrofisiológicos, usando agonistas sintéticos, indican que la elevada señalización de cannabinoides mediante CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub> promueve la analgesia en pruebas de nocicepción aguda y suprime la hiperalgesia y/o alodinia en modelos de dolor neuropático e inflamatorio crónico (Cravatt y col., J Neurobiol, 2004, 61, 149-60; Guindon y col., Brit J Pharmacol, 2008, 153, 319-334).

La eficacia de agonistas de receptores de cannabinoides sintéticos está bien documentada. Además, estudios usando antagonistas de receptores de cannabinoides y ratones inactivados también han implicado el sistema de endocannabinoides como un importante modulador de la nocicepción. La anandamida (AEA) (Devane y col., Science, 1992, 258, 1946-9) y el 2-araquidinoilglicerol (2-AG) (Mechoulam y col., Biochem Pharmacol, 1995, 50, 83-90; Sugiura y col., Biochem Biophys Res Commun, 1995, 215, 89-97) son dos endocannabinoides importantes. La AEA se hidroliza por amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y 2-AG se hidroliza por monoacilglicerol lipasa (MGL) (Piomelli, Nat Rev Neurosci, 2003, 4, 873-884). La ablación genética de FAAH eleva la AEA endógena y produce una analgesia dependiente de CB<sub>1</sub> en modelos de dolor agudo e inflamatorio (Lichtman y col., Pain, 2004, 109, 319-27), sugiriendo que el sistema de endocannabinoide funciona naturalmente para inhibir nocicepción (Cravatt y col., J Neurobiol, 2004, 61, 149-60). A diferencia del aumento constitutivo en niveles de endocannabinoide usando ratones inactivados en FAAH, el uso de inhibidores de FAAH específicos eleva transitoriamente los niveles de AEA y produce antinocicepción *in vivo* (Kathuria y col., Nat Med, 2003, 9, 76-81). Más pruebas de un tono antinociceptivo mediado por endocannabinoides se demuestra por la formación de AEA en la sustancia gris periacueductal tras la estimulación nociva en la periferia (Walker y col., Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96, 12198-203) y, en cambio, por la inducción de hiperalgesia tras la administración de ARN antisentido de CB<sub>1</sub> en la médula espinal (Dogrul y col., Pain, 2002, 100, 203-9).

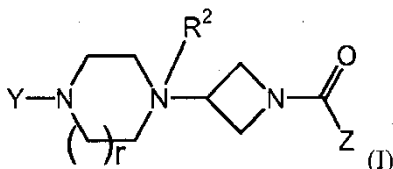
Con respecto a 2-AG, la administración intravenosa de 2-AG produce analgesia en los ensayos de retirada de cola (Mechoulam y col., Biochem Pharmacol, 1995, 50, 83-90) y placa caliente (Lichtman y col., J Pharmacol Exp Ther, 2002, 302, 73-9). A diferencia, se demostró que 2-AG administrado solo no es analgésico en el ensayo de placa caliente, pero cuando se combina con otros 2-monoacilgliceroles (es decir, 2-linoleoilglicerol y 2-palmitoilglicerol), se obtiene significativa analgesia, un fenómeno llamado el "efecto séquito" (Ben-Shabat y col., Eur J Pharmacol, 1998, 353, 23-31). Estos 2-monoacilgliceroles de "séquito" son lípidos endógenos que se co-liberan con 2-AG y potencian la señalización de endocannabinoides, en parte, inhibiendo la rotura de 2-AG, lo más probablemente por competición por el sitio activo sobre MGL. Esto sugiere que los Inhibidores de MGL sintéticos tendrán un efecto similar. De hecho, URB602, un inhibidor de MGL sintético relativamente débil mostró un efecto antinociceptivo en un modelo murino de inflamación aguda (Comelli y col., Brit J Pharmacol, 2007, 152, 787-794).

Aunque el uso de agonistas de cannabinoides sintéticos ha demostrado concluyentemente que elevada señalización de cannabinoides produce efectos analgésicos y antiinflamatorios, ha sido difícil separar estos efectos beneficiosos de los efectos secundarios no deseados de estos compuestos. Un enfoque alternativo es potenciar la señalización del sistema endocannabinoide elevando el nivel de 2-AG, el endocannabinoide de mayor abundancia en el sistema nervioso central (SNC) y tubo gastrointestinal, que puede lograrse por inhibición de MGL. Por tanto, los Inhibidores de MGL son potencialmente útiles para el tratamiento de dolor, inflamación y trastornos del SNC (Di Marzo y col., Curr Pharm Des, 2000, 6, 1361-80; Jhaveri y col., Brit J Pharmacol, 2007, 152, 624-632; McCarberg Bill y col., Amer J Ther, 2007, 14, 475-83), además de glaucoma y estados de enfermedad que se producen de elevada tensión intraocular (Njie, Ya Fatou; He, Fang; Qiao, Xhuanhong; Song, Zhao-Hui, Exp. Eye Res., 2008, 87(2):106-14).

Los documentos EP 2180048 y FR 2915199 desvelan derivados de piperazina como inhibidores de MGL y los documentos WO 2006097175 y WO 2004056800 se refieren a enfermedades inflamatorias.

## RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



o un enantiómero, diastereómero, solvato, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; en el que

Y es fenilo o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, 1,3,5-triazinilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo;

en el que el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, nitro y ciano;

r es un número entero de 1 a 2;

R<sup>2</sup> está ausente o es oxido;

Z está seleccionado del grupo que consiste en

(a) fenilo sustituido con NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

en la que R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; en la que R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo, fenilo, furanilmetilo o fenil(alquilo C<sub>1-2</sub>); y en el que el fenilo de R<sup>b</sup>, el fenilo de fenil(alquilo C<sub>1-2</sub>) de R<sup>b</sup> o el furanilo de furanilmetilo de R<sup>b</sup> están opcionalmente sustituidos con un sustituyente yodo;

alternativamente, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un heterociclilo de 5 a 8 miembros, heterociclilo que está opcionalmente condensado con un grupo benzo;

(b) bifenil-3-ilo o bifenil-4-ilo; en el que el anillo interior de fenilo, unido al carbonilo de fórmula (I), está opcionalmente sustituido con un sustituyente flúor; y en el que el anillo de fenilo terminal está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cloro, dicloro, flúor y yodo;

(c) fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>5-8</sub>, -NHC(=O)ciclohexilo, feniloxi, fenilcarbonilo, fenilalquilo (C<sub>1-3</sub>), fenilalcoxi (C<sub>1-3</sub>), pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoindol-2-il-1,3-diona, 2,3-dihidro-isoindol-2-ilo; 1-(*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi y 1-(*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo;

(d) fenilo sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, yodo, cloro y nitro;

(e) fenilalquil (C<sub>1-2</sub>)-; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en yodo, flúor, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo y NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; en la que R<sup>c</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; y en la que R<sup>a</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>); y en el que el alquilo C<sub>1-2</sub> de fenilalquilo (C<sub>1-2</sub>) está opcionalmente sustituido con fenilo;

(f) fenilalquenil (C<sub>2-4</sub>)-; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, trifluorometilitio y fenilo;

(g) naftilo; en el que el naftilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente alcoxi C<sub>1-4</sub>;

(h) fluorenilo o xantenilo; en el que el fluorenilo o xantenilo está opcionalmente sustituido con oxo;

(i) cicloalquilo C<sub>5-8</sub>; en el que el cicloalquilo C<sub>5-8</sub> está opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo C<sub>1-6</sub>;

(j) cicloalquilo C<sub>5-8</sub> benzocondensado o cicloalquil C<sub>5-8</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>) benzocondensado; en el que dicha porción de cicloalquilo C<sub>5-8</sub> está opcionalmente sustituida con 1 a 4 sustituyentes metilo;

(k) biciclo[2.2.2]octil-1-ilo; en el que el biciclo[2.2.2]octil-1-ilo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>;

(l) un heteroarilo o heteroarilo benzocondensado seleccionado del grupo que consiste en benzoxazolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, piridinilo, indolilo, tienilo, furanilo, pirazolilo, oxazolilo, benzotienilo y benzofuranilo; en el que el heteroarilo o heteroarilo benzocondensado está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, cicloalquilo C<sub>5-8</sub>, fenilo, fenilalcoxi (C<sub>1-2</sub>), fenilalquinilo (C<sub>2-4</sub>) y diclorofenoxi; y en el que el sustituyente fenilo sobre el heteroarilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o trifluorometilo;

(m) 1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-ilo; en el que el pirazol-3-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente metilo; y en el que cada uno de los grupos fenilo de los sustituyentes 1,5-difenilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de cloro, dicloro o aminosulfonilo;

(n) 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo; en el que el 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilo está opcionalmente sustituido con fenilo o fenilo sustituido con trifluorometilo; y

(o) heterociclilalquenilo (C<sub>2-4</sub>) benzocondensado; en el que el heterociclilo benzocondensado está unido al

alqueno  $C_{2-4}$  mediante el anillo benzo; y en el que el heterociclilo benzocondensado está adicionalmente opcionalmente sustituido con cicloalquilo  $C_{5-6}$ ; con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea distinto de

- 5 un compuesto en el que Y es 3-metilpiridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 4-bifenilo;  
 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 2-(fenilcarbonil)fenilo;  
 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 4-ciclohexil-fenilo;  
 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 3-(ciclohexilcarbonilamino)fenilo;  
 un compuesto en el que Y es 5-cianopiridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 4-bifenilo;  
 10 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 4-bifenilo;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, r es 2 y  $R^2$  está ausente y Z es 2-(4trifluorometiltiofenil)-vinilo;  
 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 2-fenil-vinilo;  
 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 2-feniletilo;  
 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 2-t-butil-benzoxazol-6-ilo;  
 15 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 2-(4metoxifenil)-benzoxazol-7-ilo;  
 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 2-ciclohexil-benzoxazol-6-ilo;  
 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 1,2-diisobutil-1H-indol-5-ilo;  
 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 1-metil-2-propil-1H-indol-5-ilo;  
 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 1-isobutil-2-fenil-1H-indol-5-ilo;  
 20 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 1-isobutil-2-(4-metilfenil)-1H-indol-5-ilo;  
 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 2-(3-metoxifenil)-benzoxazol-5-ilo;  
 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 2-bencilfenilo;  
 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es (1R)1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo;  
 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es (1S)-1[4-(2-metilpropil)fenil]etilo;  
 25 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es (1S)-1-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etilo;  
 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo;  
 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 2,2-difeniletilo; o  
 un compuesto en el que Y es 3-trifluorometilfenilo, r es 1 y  $R^2$  está ausente y Z es 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilo.

30 La presente invención se refiere adicionalmente a un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento, como un inhibidor de MGL para el uso en el tratamiento o mejora o prevención de un trastorno, enfermedad, síndrome o afección que está afectado por la inhibición de MGL.

35 La presente invención proporciona además un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar y/o prevenir un trastorno, enfermedad, síndrome o afección que está afectado por la inhibición de MGL tal como dolor, las enfermedades que conducen a tal dolor, inflamación y trastornos del SNC que comprenden, que consisten en y/o que consisten esencialmente en administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento.

40 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 También se proporcionan procedimientos para la preparación de una composición farmacéutica que comprende, que consiste en, y/o que consiste esencialmente en mezclar un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

50 La presente invención se refiere adicionalmente al uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento para la preparación de un medicamento o una composición farmacéutica para el tratamiento, mejora y/o prevención de una enfermedad, síndrome, afección o trastorno que está afectado por la inhibición de MGL, en un sujeto en necesidad del mismo.

## 55 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

El término “**alquilo**”, tanto si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen 1 a 8 átomos de carbono. Por tanto, números designados de átomos de carbono (por ejemplo,  $C_{1-8}$ ) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o a la porción de alquilo de un sustituyente que contiene alquilo mayor. En grupos de sustituyentes con múltiples grupos alquilo, tales como (alquil  $C_{1-6}$ )<sub>2</sub>amino, los grupos alquilo  $C_{1-6}$  del dialquilamino puede ser iguales o diferentes.

El término “**alcoxi**” se refiere a un grupo -O-alquilo en el que el término “alquilo” es como se define anteriormente.

65 Los términos “**alqueno**” y “**alquinilo**” se refieren a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen 2 o más

átomos de carbono, en las que una cadena de alqueno contiene al menos un doble enlace y una cadena de alquino contiene al menos un triple enlace. Un experto en la materia reconocerá adicionalmente que el término “**vinilo**” y “**etenilo**” se usan indistintamente para designar un grupo sustituyente alqueno  $C_2$ .

5 El término “**cicloalquilo**” se refiere a anillos de hidrocarburo saturados o parcialmente saturados, monocíclicos o policíclicos de 3 a 14 átomos de carbono. Ejemplos de tales anillos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo.

10 El término “**cicloalquilo benzocondensado**” se refiere a un anillo de cicloalquilo monocíclico de 5 a 8 miembros condensado con un anillo de benceno. Los miembros de anillo de átomos de carbono que forman el anillo de cicloalquilo pueden estar completamente saturados o parcialmente saturados.

15 El término “**heterociclilo**” se refiere a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico no aromático que tiene 3 a 10 miembros de anillo y que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. Dentro del término heterociclilo se incluye un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en el que 1 a 2 miembros son nitrógeno, o un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en el que uno o dos miembros son nitrógeno y hasta dos miembros son oxígeno o azufre y al menos un miembro debe ser tanto nitrógeno, oxígeno como azufre; en el que, opcionalmente, el anillo contiene cero a un enlace insaturado y, opcionalmente, cuando el anillo es de 6 ó 7 miembros, contiene hasta dos enlaces insaturados. Los miembros de anillo de átomos de carbono que forman un anillo de heterociclo pueden estar completamente saturados o parcialmente saturados. El término “heterociclilo” también incluye dos grupos heterocicloalquilo monocíclicos de 5 miembros unidos por puentes para formar un anillo bicíclico. No se considera que tales grupos sean completamente aromáticos y no se denominan grupos heteroarilo. Cuando un heterociclo es bicíclico, ambos anillos del heterociclo son no aromáticos y al menos uno de los anillos contiene un miembro de anillo de heteroátomo. Ejemplos de grupos heterociclo incluyen, y no se limitan a, pirrolinilo (que incluye 2H-pirrol, 2-pirrolinilo o 3-pirrolinilo), pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo. A menos que se indique lo contrario, el heterociclo está unido a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca una estructura estable.

20 El término “**heterociclilo benzocondensado**” se refiere a un anillo de heterociclo monocíclico de 5 a 7 miembros condensado con un anillo de benceno. El anillo de heterociclo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. Los miembros de anillo de átomos de carbono que forman el anillo de heterociclo pueden estar completamente saturados o parcialmente saturados. A menos que se indique lo contrario, el anillo de heterociclo benzocondensado está unido a su grupo lateral en un átomo de carbono del anillo de benceno.

35 El término “**arilo**” se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico aromático insaturado de 6 a 10 miembros de carbono. Ejemplos de anillos de arilo incluyen fenilo y naftilo.

40 El término “**heteroarilo**” se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclico o bicíclico aromático que tiene 5 a 10 miembros de anillo y que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. Dentro del término heteroarilo están incluidos anillos aromáticos de 5 ó 6 miembros en los que el anillo consiste en átomos de carbono y tiene al menos un miembro de heteroátomo. Heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En el caso de anillos de 5 miembros, el anillo de heteroarilo contiene preferentemente un miembro de nitrógeno, oxígeno o azufre y, además, hasta tres nitrógenos adicionales. En el caso de anillos de 6 miembros, el anillo de heteroarilo contiene preferentemente de uno a tres átomos de nitrógeno. Para el caso en el que el anillo de 6 miembros tenga tres nitrógenos, como máximo dos átomos de nitrógeno son adyacentes. Cuando un heteroarilo es bicíclico, al menos un heteroátomo está presente en cada anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. A menos que se indique lo contrario, el heteroarilo está unido a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca una estructura estable.

50 A menos que se indique lo contrario, el término “**heteroarilo benzocondensado**” se refiere a un anillo de heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros condensado con un anillo de benceno. El anillo de heteroarilo contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. Ejemplos de grupos heteroarilo con los anillos de benceno opcionalmente condensados incluyen indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo. A menos que se indique lo contrario, el heteroarilo benzocondensado está unido a su grupo lateral en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca una estructura estable.

El término “**halógeno**” o “**halo**” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

65 El término “**formilo**” se refiere al grupo  $-C(=O)H$ .

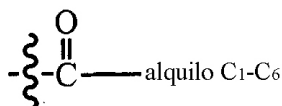
El término “**oxo**” se refiere al grupo (=O).

5 Siempre que el término “alquilo” o “arilo” o cualquiera de sus raíces de prefijo aparezcan en un nombre de un sustituyente (por ejemplo, arilalquilo, alquilamino), el nombre debe interpretarse como que incluye aquellas limitaciones facilitadas anteriormente para “alquilo” y “arilo”. Números de átomos de carbono designados (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo, un resto arilo o en la porción de alquilo de un sustituyente mayor en el que alquilo aparece como su raíz de prefijo. Para sustituyentes alquilo y alcoxi, el número de átomos de carbono diseñado incluye todos los miembros independientes incluidos dentro de un intervalo facilitado especificado. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> incluiría metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo individualmente, además de sub-combinaciones de los mismos (por ejemplo, C<sub>1-2</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>5-6</sub>, C<sub>2-5</sub>, etc.).

15 Con referencia a sustituyentes, el término “**independientemente**” significa que cuando más de un sustituyente es posible, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

A menos que se indique lo contrario, se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una localización particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en cualquier parte en esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución sobre los compuestos de fórmula (I) pueden seleccionarse por un experto habitual en la materia para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden sintetizarse fácilmente por técnicas conocidas en la técnica, además de aquellos procedimientos expuestos en el presente documento.

25 En general, bajo las reglas de nomenclatura estándar usadas en toda la presente divulgación, la porción terminal de la cadena lateral diseñada se describe primero seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente “alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo” se refiere a un grupo de fórmula:



30 El término “R” en un estereocentro designa que el estereocentro es puramente de la configuración R como se define en la materia; asimismo, el término “S” significa que el estereocentro es puramente de la configuración S. Como se usa en el presente documento, los términos “\*R” o “\*S” en un estereocentro se usan para designar que el estereocentro es de configuración pura, pero desconocida. Como se usa en el presente documento, el término “RS” se refiere a un estereocentro que existe como una mezcla de las configuraciones R y S. Similarmente, los términos “\*RS” o “\*SR” se refieren a un estereocentro que existe como una mezcla de las configuraciones R y S y es de configuración desconocida con respecto a otro estereocentro dentro de la molécula.

40 Los compuestos que contienen un estereocentro dibujado sin una designación de estereo enlace son una mezcla de dos enantiómeros. Los compuestos que contienen dos estereocentros ambos dibujados sin designaciones de estereo enlace son una mezcla de cuatro diastereómeros. Los compuestos con dos estereocentros marcados ambos “RS” y dibujados con designaciones de estereo enlace son una mezcla de dos componentes con estereoquímica relativa como se ha dibujado. Los compuestos con dos estereocentros marcados ambos “\*RS” y dibujados con designaciones de estereo enlace son una mezcla de dos componentes con estereoquímica relativa desconocida. Los estereocentros sin marcar sin designaciones de estereo enlace son una mezcla de las configuraciones R y S. Para estereocentros sin marcar dibujados con designaciones de estereo enlace, la estereoquímica absoluta es como se representa.

Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva, particularmente los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

50	DCC	=	N,N-Diciclohexilcarbodiimida
	DCM	=	Diclorometano
	DIPEA	=	Diisopropiletilamina
	DMF	=	N,N-Dimetilformamida
	DMSO	=	Sulfóxido de dimetilo
55	EDTA	=	Ácido etilendiaminatetraacético
	EtOAc	=	Acetato de etilo
	h	=	hora(s)
	HATU	=	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HBTU	=	Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
60	HEPES	=	Ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinetanosulfónico
	HPLC	=	Cromatografía líquida de alta resolución
	min	=	minuto(s)
	MPLC	=	Cromatografía de líquidos de media presión

mCPBA =	Ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzoico
PIPES =	Ácido piperazin-N,N'-bis(2-etanosulfónico)
s =	segundo(s)
TEA =	Trietilamina
5 THF =	Tetrahidrofurano

El término “**sueto**”, como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que ha sido el objetivo de tratamiento, observación o experimento.

10 El término “**cantidad terapéuticamente eficaz**”, como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico, que incluye alivio o alivio parcial de los síntomas de la enfermedad, síndrome, afección o trastorno que está tratándose.

15 Como se usa en el presente documento, el término “**composición**” pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en cantidades terapéuticamente eficaces, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

20 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los términos “**tratar**”, “**tratamiento**”, “**mejorar**” y similares deben incluir la gestión y cuidado de un sujeto o paciente (preferentemente mamífero, más preferentemente un ser humano) con el fin de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones, o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

25 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los términos “**prevenir**” y “**prevención**” deben incluir (a) reducción en la frecuencia de uno o más síntomas; (b) reducción en la gravedad de uno o más síntomas; (c) el retraso o evitación del desarrollo de síntomas adicionales; y/o (d) retraso o evitación del desarrollo del trastorno o afección.

30 Un experto en la materia reconocerá que la presente invención se refiere a procedimientos de prevención, un sujeto en necesidad de la misma (es decir, un sujeto en necesidad de prevención) debe incluir cualquier sujeto o paciente (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) que ha experimentado o presentado al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección que va a prevenirse. Además, un sujeto en necesidad de la misma puede ser adicionalmente un sujeto (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) que no ha presentado ningún síntoma del trastorno, enfermedad o afección que va a prevenirse, pero que se ha considerado por un médico, profesional clínico u otro profesional médico que está en riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o afección. Por ejemplo, el sujeto puede considerarse en riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o afección (y, por tanto, en necesidad de prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia de la historia médica del sujeto que incluye, pero no se limita a, historia familiar, predisposición, trastornos o afecciones coexistentes (comórbidos), pruebas genéticas y similares.

35 El término “**inhibidor de MGL**” pretende englobar un compuesto que interacciona con MGL para reducir o eliminar sustancialmente su actividad catalítica, aumentando así las concentraciones de su(s) sustrato(s). El término “**modulado por MGL**” se usa para referirse a la afección que es afectada por la modulación de la enzima MGL que incluye la condición de ser afectada por la inhibición de la enzima MGL tal como, por ejemplo, dolor y las enfermedades que conducen a tal dolor, además de inflamación y trastornos del SNC.

40 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término “**afectar**” o “**afectado**” (cuando se refiere a una enfermedad, síndrome, afección o trastorno que está afectada por la inhibición de MGL) debe implicar una reducción en la frecuencia y/o gravedad de uno o más síntomas o manifestaciones de dicha enfermedad, síndrome, afección o trastorno; y/o implicar la prevención del desarrollo de uno o más síntomas o manifestaciones de dicha enfermedad, síndrome, afección o trastorno o el desarrollo de la enfermedad, afección, 45 síndrome o trastorno.

50 Los compuestos de fórmula (I), como se definen en el presente documento, son útiles en procedimientos para tratar, mejorar y/o prevenir una enfermedad, un síndrome, una afección o un trastorno que está afectado por la inhibición de MGL. Tales procedimientos comprenden, consisten en y/o consisten esencialmente en administrar a un sujeto, 55 que incluye un animal, un mamífero y un ser humano en necesidad de tal tratamiento, mejora y/o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular, los compuestos de fórmula (I) son útiles para tratar, mejorar y/o prevenir dolor; enfermedades, síndromes, afecciones o trastornos que causan tal dolor; inflamación y/o trastornos del SNC. Más particularmente, los compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento son útiles para tratar, mejorar y/o prevenir dolor inflamatorio, afecciones de 60 hipersensibilidad inflamatoria y/o dolor neuropático, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo

una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se define en el presente documento.

Ejemplos de **dolor inflamatorio** incluyen dolor debido a una enfermedad, afección, síndrome, trastorno, o un estado de dolor que incluye enfermedad inflamatoria del intestino, dolor visceral, migraña, dolor posoperatorio, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, lumbago, dolor de las articulaciones, dolor abdominal, dolor de pecho, parto, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de la piel, dolor de muelas, piresis, quemadura, quemadura solar, mordedura de serpiente, mordedura de serpiente venenosa, picadura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, infección de las vías urinarias, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picor, eccema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome del intestino irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome de dolor postmastectomía, dolor menstrual, endometriosis, dolor debido a traumatismo físico, cefalea, cefalea sinusal, cefalea tensional o aracnoiditis.

Un tipo de dolor inflamatorio es **hiperalgesia inflamatoria / hipersensibilidad**. Ejemplos de **hiperalgesia inflamatoria** incluyen una enfermedad, síndrome, afección, trastorno o estado de dolor que incluye inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor de espalda, dolor de las articulaciones, dolor abdominal, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de la piel, dolor posoperatorio, cefaleas, dolor de muelas, quemadura, quemadura solar, picadura de insecto, vejiga neurogénica, incontinencia urinaria, cistitis intersticial, infección de las vías urinarias, tos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picor, eccema, faringitis, enteritis, síndrome del intestino irritable, enfermedades inflamatorias del intestino que incluyen enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, incontinencia urinaria, hipertrofia prostática benigna, tos, asma, rinitis, hipersensibilidad nasal, picor, dermatitis de contacto y/o alergia dérmica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar, mejorar y/o prevenir hiperalgesia visceral inflamatoria en la que existe una irritabilidad visceral potenciada que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente en la etapa de administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal o solvato de fórmula (I). En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar hiperalgesia somática inflamatoria en la que existe una hipersensibilidad a estímulos térmicos, mecánicos y/o químicos, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar, mejorar y/o prevenir dolor neuropático. Ejemplos de un **dolor neuropático** incluyen dolor debido a una enfermedad, síndrome, afección, trastorno o estado de dolor que incluye cáncer, trastornos neurológicos, cirugía de los nervios espinales y periféricos, tumor cerebral, lesión cerebral traumática (LCT), traumatismo de la médula espinal, síndrome de dolor crónico, fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, lupus, sarcoidosis, neuropatía periférica, neuropatía periférica bilateral, neuropatía diabética, dolor central, neuropatías asociadas a lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuritis ciática, neuralgia de las articulaciones mandibulares, neuritis periférica, polineuritis, dolor en el muñón, dolor del miembro imaginario, fracturas óseas, dolor neuropático oral, dolor de Charcot, síndrome I y II de dolor regional complejo (CRPS I/II), radiculopatía, síndrome de Guillain-Barre, meralgia parestésica, síndrome de la boca ardiente, neuritis óptica, neuritis posfebril, neuritis migrante, neuritis segmentaria, neuritis de Gombault, neuronitis, neuralgia cervicobraquial, neuralgia craneal, neuralgia geniculada, neuralgia glossofaríngea, neuralgia migrañosa, neuralgia idiopática, neuralgia intercostal, neuralgia mamaria, neuralgia de Morton, neuralgia nasociliar, neuralgia occipital, neuralgia posherpética, causalgia, eritromelalgia, neuralgia de Sluder, neuralgia esplenopalatina, neuralgia supraorbital, neuralgia del trigémino, vulvodinia o neuralgia vidiana.

Un tipo de dolor neuropático es **alodinia neuropática al frío**, que puede caracterizarse por la presencia de un estado alodínico asociado a neuropatía en el que existe una hipersensibilidad para enfriar estímulos. Ejemplos de alodinia neuropática al frío incluyen alodinia debida a una enfermedad, afección, síndrome, trastorno o estado de dolor que incluye dolor neuropático (neuralgia), dolor que se produce a partir de cirugía de los nervios espinales y periféricos o traumatismo, lesión cerebral traumática (LCT), neuralgia del trigémino, neuralgia posherpética, causalgia, neuropatía periférica, neuropatía diabética, dolor central, accidente cerebrovascular, neuritis periférica, polineuritis, síndrome I y II de dolor regional complejo (CRPS I/II) y radiculopatía.

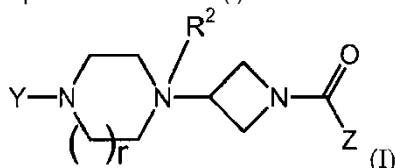
En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar, mejorar y/o prevenir alodinia neuropática al frío en la que existe una hipersensibilidad a enfriar estímulos, que comprende, que consiste en, y/o que consiste esencialmente en la etapa de administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se define en el presente documento, o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar, mejorar y/o prevenir trastornos del SNC. Ejemplos de trastornos del SNC incluyen ansiedades tales como ansiedad social, trastorno por estrés posttraumático, fobias, fobia social, fobias especiales, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, estrés agudo, trastorno, trastorno de ansiedad por separación y trastorno de ansiedad generalizada, además de depresión,



tal como depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional, depresión posparto, depresión maníaca y depresión bipolar.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)

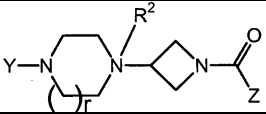


o un enantiómero, diastereómero, solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; como se describe en más detalle en el presente documento; en el que el compuesto de fórmula (I) es útil para tratar, mejorar y/o prevenir una enfermedad, síndrome, afección o trastorno que está afectado por la inhibición de MGL.

En una realización, la presente invención se refiere a cualquier compuesto individual o subconjunto de compuestos seleccionados de los compuestos representativos enumerados en las siguientes Tablas 1-2, o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Realizaciones adicionales de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento, o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas en el presente documento (por ejemplo, Y, r, R<sup>2</sup>, Z, etc.) están seleccionados independientemente para ser cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionados de la lista completa como se define en el presente documento. Realizaciones adicionales de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento, o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas en el presente documento (por ejemplo, Y, r, R<sup>2</sup>, Z, etc.) están seleccionados independientemente para ser cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes de aquellos ejemplificados en los listados en las Tablas 1-2, a continuación.

Compuestos representativos de fórmula (I), como se definen en el presente documento, de la presente invención son como se enumeran en las Tablas 1 y 2, a continuación.

Tabla 1: Compuestos representativos de fórmula (I)



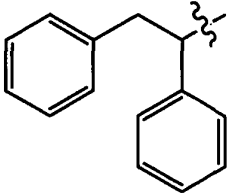
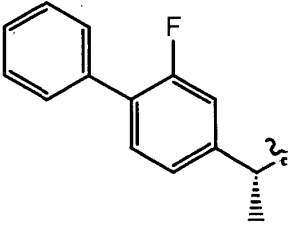
Cmpd N°	Y	r	R2	Z
1	pyrid-2-yl	1	ausente	4-(N-methyl-N-cyclohexyl-amino)-phenyl
2	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-(pyrrolidin-1-yl)-phenyl
3	pyrid-2-yl	1	ausente	4-(1-azepanyl)-phenyl
4	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-phenyl
5	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-(4-methoxyphenyl)-phenyl
6	thiazol-2-yl	1	ausente	4-cyclohexyl-phenyl
7	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-(N-(2-iodobenzyl)-amino)-phenyl
8	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-(2-chlorophenyl)-phenyl
9	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-(4-fluorophenyl)-phenyl
11	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-(3,4-dichlorophenyl)-phenyl
12	pyrimidin-2-yl	1	ausente	biphen-4-yl
13	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-cyclohexyl-phenyl
15	pyrid-2-yl	1	ausente	4-cyclohexyl-phenyl
18	pyrid-2-yl	1	ausente	4-(N-methyl-N-phenyl-amino)-phenyl
19	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-(4-iodophenyl)-phenyl
20	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-phenyloxy-phenyl
21	3-cyano-pyrid-2-yl	1	ausente	4-cyclohexyl-phenyl
22	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-(N-(5-iodo-furan-2-ylmethyl)amino)-phenyl
23	3-cyano-pyrid-2-yl	1	ausente	biphen-4-yl
24	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-benzyl-phenyl
25	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-(pyrrol-1-yl)-phenyl
26	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-(3-fluorophenyl)-phenyl
27	pyrid-2-yl	1	ausente	4-(N-cyclohexylcarbonyl-amino)-phenyl
28	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-dimethylamino-phenyl
30	pyrid-2-yl	1	ausente	4-benzyl-phenyl
32	1,3,5-triazin-2-yl	1	ausente	4-cyclohexyl-phenyl
33	benzisoxazol-3-yl	1	ausente	4-cyclohexyl-phenyl
34	5-trifluoromethyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl	1	ausente	4-cyclohexyl-phenyl
35	pyrid-2-yl	1	ausente	4-butyl-phenyl
36	thiazol-2-yl	1	ausente	biphen-4-yl
37	pyrid-2-yl	1	ausente	4-diethylamino-phenyl
38	pyrimidin-2-yl	1	ausente	3-iodo-4-methoxy-phenyl
42	pyrid-2-yl	1	ausente	biphen-4-yl

(continuada)

Cmpd N°	Y	r	R2	Z	
5	43	pyrimidin-2-yl	1	ausente	3-iodo-4-chloro-phenyl
	44	pyrid-2-yl	1	ausente	4-(1,1-dimethyl-propyl)-phenyl
	45	pyrid-2-yl	1	ausente	4-(phenyloxy)-phenyl
	46	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-(pyrazol-1-yl)-phenyl
10	47	pyrid-2-yl	1	ausente	3-(phenyloxy)-phenyl
	48	pyrimidin-2-yl	1	ausente	3-iodo-4-methyl-phenyl
	50	pyrimidin-2-yl	1	ausente	3-methyl-4-iodo-phenyl
15	52	pyrid-2-yl	1	ausente	3-(4-fluorophenyl)-phenyl
	53	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-iodophenyl
	56	5-chloro-pyrid-2-yl	1	ausente	4-cyclohexyl-phenyl
20	58	pyrid-2-yl	1	ausente	2-(benzyloxy)-phenyl
	60	pyrid-2-yl	1	ausente	4-(3-fluorophenyl)-phenyl
	66	benzoxazol-2-yl	1	ausente	4-cyclohexyl-phenyl
	67	pyrid-2-yl	1	ausente	biphen-3-yl
25	69	pyrimidin-2-yl	1	oxido	biphen-4-yl
	71	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-(imidazol-1-yl)-phenyl
	73	pyrid-2-yl	1	ausente	biphen-4-yl
30	74	pyrid-2-yl	1	ausente	4-(phenylcarbonyl)-phenyl
	75	4-methyl-pyrid-2-yl	1	ausente	4-cyclohexyl-phenyl
	76	pyrid-2-yl	1	ausente	2-(isoindolyl-1,3-dione)-phenyl
	77	5-bromo-pyrid-2-yl	1	ausente	4-cyclohexyl-phenyl
35	79	3-chloro-pyrid-2-yl	1	ausente	4-cyclohexyl-phenyl
	81	pyrid-2-yl	1	ausente	3-(2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)-phenyl
	82	3-trifluoromethyl-pyrid-2-yl	1	ausente	4-cyclohexyl-phenyl
40	83	pyrimidin-2-yl	2	ausente	biphen-4-yl
	85	5-bromo-pyrid-2-yl	1	ausente	biphen-4-yl
	86	pyrid-2-yl	1	ausente	3-(phenylcarbonyl)-phenyl
45	87	pyrimidin-2-yl	2	ausente	4-(pyrrolidin-1-yl)-phenyl
	88	pyrid-2-yl	1	ausente	biphen-4-yl
	89	2-methoxy-phenyl	1	ausente	biphen-4-yl
	90	benzoxazol-2-yl	1	ausente	biphen-4-yl
50	91	2-methylthio-phenyl	1	ausente	biphen-4-yl
	93	5-cyano-pyrid-2-yl	1	ausente	4-cyclohexyl-phenyl
	94	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-nitrophenyl
55	98	3-iodo-pyrid-2-yl	1	ausente	4-cyclohexyl-phenyl
	100	3-methyl-pyrid-2-yl	1	ausente	4-cyclohexyl-phenyl
	101	3-trifluoromethyl-pyrid-2-yl	1	ausente	biphen-4-yl
60	102	4-methyl-pyrid-2-yl	1	ausente	biphen-4-yl

65

(continuada)

Cmpd N°	Y	r	R2	Z
5 104	benzothiazol-2-yl	1	ausente	4-cyclohexyl-phenyl
105	2-nitro-phenyl	1	ausente	biphen-4-yl
106	benzothiazol-2-yl	1	ausente	biphen-4-yl
10 109	pyrid-2-yl	1	ausente	3-(phenyloxy)-phenyl
110	pyrimidin-2-yl	2	ausente	4-benzyl-phenyl
111	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-benzyloxy-phenyl
15 112	pyrid-2-yl	1	ausente	4-benzyloxy-phenyl
114	3-iodo-pyrid-2-yl	1	ausente	4-benzyl-phenyl
118	3-iodo-pyrid-2-yl	1	ausente	4-benzyloxy-phenyl
20 122	pyrid-2-yl	1	ausente	4-(1-t-butoxycarbonyl-piperidin-4-yl)-phenyl
124	pyrid-2-yl	1	ausente	4-(1-t-butoxycarbonyl-piperidin-4-yl)oxy)-phenyl
25 131	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-benzyl-phenyl
29	pyrid-2-yl	1	ausente	1,1,4,4,tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-6-yl-ethyl
57	pyrid-2-yl	1	ausente	6-methoxy-naphth-2-yl
30 125	pyrid-2-yl	1	ausente	1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl
59	pyrid-2-yl	1	ausente	2-(9-oxo-fluorenyl)
96	pyrid-2-yl	1	ausente	fluoren-2-yl
35 40	pyrid-2-yl	1	ausente	4-(N-methyl-N-cyclohexylmethyl-amino)-phenylethyl
51	pyrimidin-2-yl	1	ausente	4-iodo-phenylethyl
40 55	pyrid-2-yl	1	ausente	4-(t-butyl)-phenylethyl
64	pyrimidin-2-yl	1	ausente	3-iodo-phenylethyl
45 103	pyrid-2-yl	1	ausente	 (también conocido como 1-(1,2-diphenyl)-ethyl)
55 126	pyrid-2-yl	1	ausente	
41	pyrid-2-yl	1	ausente	4-(trifluoromethyl-thio)-phenyl-ethenyl
65 65	pyrid-2-yl	1	ausente	4-isopropyl-phenyl-ethenyl

(continuada)

Cmpd Nº	Y	r	R <sub>2</sub>	Z
95	pyrid-2-yl	1	ausente	3-trifluoromethyl-phenyl-ethenyl
113	pyrid-2-yl	1	ausente	3-ethoxy-phenyl-ethenyl
54	pyrid-2-yl	1	ausente	4-(n-pentyl)-cyclohexyl
78	pyrid-2-yl	1	ausente	4-(t-butyl)-cyclohexyl
128	pyrid-2-yl	1	ausente	4-pentyl-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl
139	pyrimidin-2-yl	1	ausente	6-trifluoromethyl-benzo[b]thien-2-yl

Tabla 2: Compuestos representativos de fórmula (I)

Cmpd Nº	Y	r	R <sub>2</sub>	Z
10	pyrimidin-2-yl	1	ausente	2-cyclohexyl-benzoxazol-6-yl
14	pyrimidin-2-yl	1	ausente	2-methyl-3-phenyl-benzimidazol-6-yl
16	pyrimidin-2-yl	1	ausente	1-isopropyl-2-trifluoromethyl-benzimidazol-4-yl
17	pyrimidin-2-yl	1	ausente	1-cyclohexyl-2-methyl-benzimidazol-4-yl
31	pyrid-2-yl	1	ausente	1-propyl-indol-5-yl
49	pyrid-2-yl	1	ausente	2-phenyl-benzimidazol-5-yl
61	pyrid-2-yl	1	ausente	4-phenyl-5-trifluoromethyl-thien-2-yl
62	pyrid-2-yl	1	ausente	5-benzyloxy-indol-2-yl
80	pyrid-2-yl	1	ausente	5-(3-trifluoromethyl-phenyl)-furan-2-yl
84	pyrid-2-yl	1	ausente	5-(4-methylphenyl)-furan-2-yl
92	pyrid-2-yl	1	ausente	5-(4-methoxyphenyl)-furan-2-yl
99	pyrid-2-yl	1	ausente	5-phenyl-furan-2-yl
107	pyrid-2-yl	1	ausente	1-phenyl-pyrazol-4-yl
108	pyrid-2-yl	1	ausente	2-phenyl-5-trifluoromethyl-oxazol-4-yl
115	pyrid-2-yl	1	ausente	quinolin-6-yl
116	pyrid-2-yl	1	ausente	quinolin-2-yl
117	pyrid-2-yl	1	ausente	3-methyl-benzofuran-2-yl
119	pyrid-2-yl	1	ausente	5-butyl-pyrid-2-yl
120	pyrid-2-yl	1	ausente	4-benzyloxy-indol-2-yl
121	pyrid-2-yl	1	ausente	indol-5-yl
123	pyrid-2-yl	1	ausente	5-(phenylethynyl)-furan-2-yl
129	pyrid-2-yl	1	ausente	5-(3,5-dichlorophenoxy)-furan-2-yl
130	pyrid-2-yl	1	ausente	Xanthen-3-yl-9-one
63	pyrid-2-yl	1	ausente	(1-cyclohexyl-indolin-5-yl)-ethenyl-

(continuada)

Cmpd N°	Y	r	R <sub>2</sub>	Z
5 39	pyrid-2-yl	1	ausente	1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-5-(4-chlorophenyl)-pyrazol-3-yl
68	pyrid-2-yl	1	ausente	1-(2,4-dichlorophenyl)-5-(4-chlorophenyl)-pyrazol-3-yl
10 70	pyrid-2-yl	1	ausente	1,5-diphenyl-pyrazol-3-yl
72	pyrid-2-yl	1	ausente	1-(4-aminosulfonyl-phenyl)-5-(4-chlorophenyl)-pyrazol-3-yl
15 97	pyrid-2-yl	1	ausente	1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl
132	phenyl	1	ausente	1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl
133	4-trifluoromethyl-phenyl	1	ausente	1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl
20 134	4-trifluoromethyl-phenyl	1	ausente	1-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl
135	3-trifluoromethyl-phenyl	1	ausente	1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-6-yl

25

En una realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento, o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que r es 1. En otra realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento, o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que r es 2.

30

En una realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento, o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sup>2</sup> está ausente. En otra realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento, o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R<sup>2</sup> es oxido.

35

En una realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento, o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que Y está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3,5-triazinilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo y benzotiazolilo; en el que el fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3,5-triazinilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciano, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio y nitro.

40

45

En otra realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento, o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que Y está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3,5-triazinilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo y benzotiazolilo; en el que el fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3,5-triazinilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciano, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C<sub>1-2</sub>, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-2</sub>, alquil C<sub>1-2</sub>-tio y nitro.

50

En otra realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento, o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que Y está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metil-tio-fenilo, 2-nitro-fenilo, pirid-2-ilo, 3-ciano-pirid-2-ilo, 5-ciano-pirid-2-ilo, 5-bromo-pirid-2-ilo, 3-cloro-pirid-2-ilo, 5-cloro-pirid-2-ilo, 3-yodo-pirid-2-ilo, 3-metil-pirid-2-ilo, 4-metil-pirid-2-ilo, 3-trifluorometil-pirid-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, benzooxazol-2-ilo, benzoisoxazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, 5-trifluorometil-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilo y benzotiazol-2-ilo.

60

En otra realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento, o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que Y está seleccionado del grupo que consiste en pirid-2-ilo, 3-ciano-pirid-2-ilo, 5-ciano-pirid-2-ilo, 5-bromo-pirid-2-ilo, 3-cloro-pirid-2-ilo, 5-cloro-pirid-2-ilo, 3-yodo-pirid-2-ilo, 3-metil-pirid-2-ilo, 4-metil-pirid-2-ilo, 3-

65

trifluorometil-pirid-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, bencisoxazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, 5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo y benzotiazol-2-ilo. En otra realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I), o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que Y está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metiltio-fenilo y 2-nitro-fenilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento, o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que Y está seleccionado del grupo que consiste en pirid-2-il-, 3-ciano-pirid-2-ilo, 5-cloro-pirid-2-ilo, pirimidin-2-ilo, tiazol-2-ilo, 5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo y bencisoxazol-2-ilo. En otra realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I), o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que Y está seleccionado del grupo que consiste en pirid-2-ilo, 3-ciano-pirid-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, tiazol-2-ilo, 5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo y bencisoxazol-3-ilo. En otra realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I), o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que Y está seleccionado del grupo que consiste en pirid-2-ilo, 3-ciano-pirid-2-ilo, pirimidin-2-ilo y tiazol-2-ilo. En otra realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento, o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que Y está seleccionado del grupo que consiste en pirid-2-ilo, pirimidin-2-ilo, tiazol-2-ilo y bencisoxazol-2-ilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento, o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que Z está seleccionado del grupo que consiste en

(a) fenilo sustituido con  $NR^aR^b$ ; en la que  $R^a$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ; y  $R^b$  es alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo, fenilo, furanilmetilo o fenil(alquilo  $C_{1-2}$ ); y en el que el fenilo de  $R^b$ , el fenilo de fenil(alquilo  $C_{1-2}$ ) de  $R^b$  o el furanilo de furanilmetilo de  $R^b$  están opcionalmente sustituidos con un sustituyente yodo; alternativamente,  $R^a$  y  $R^b$  se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un heterociclilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo que está opcionalmente condensado con un grupo benzo;

(b) bifenil-3-ilo o bifenil-4-ilo; en el que el anillo de fenilo terminal está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , cloro, dicloro, flúor y yodo;

(c) fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{5-8}$ , NHC(=O)ciclohexilo, feniloxi, fenilcarbonilo, fenilalcoxi ( $C_{1-3}$ ), bencilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoindol-2-il-1,3-diona, 2,3-dihidro-isoindol-2-ilo; 1-(*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi y 1-(*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo;

(d) fenilo sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , yodo, cloro y nitro;

(e) fenilalquil ( $C_{1-2}$ ); en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en yodo, flúor, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo y  $NR^cR^d$ ; en la que  $R^c$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ; y en la que  $R^d$  es alquilo  $C_{1-4}$  o cicloalquil  $C_{3-6}$ -alquilo ( $C_{1-4}$ ); y en el que el alquilo  $C_{1-2}$  de fenilalquilo ( $C_{1-2}$ ) está opcionalmente sustituido con fenilo;

(f) fenilalquenil ( $C_{2-4}$ ); en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en trifluorometiltio, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , fenilo y trifluorometilo;

(g) naftilo; en el que el naftilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente alcoxi  $C_{1-4}$ ;

(h) fluorenilo o xantenilo; en el que el fluorenilo o xantenilo está opcionalmente sustituido con oxo;

(i) cicloalquilo  $C_{5-6}$ ; en el que el cicloalquilo  $C_{5-6}$  está opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo  $C_{1-5}$ ;

(j) cicloalquilo  $C_{5-6}$  benzocondensado o cicloalquil  $C_{5-6}$ -alquilo ( $C_{1-4}$ ) benzocondensado;

en el que dicha porción de cicloalquilo  $C_{5-6}$  está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes metilo;

(k) biciclo[2.2.2]octil-1-ilo; en el que el biciclo[2.2.2]octil-1-ilo está opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ ;

(l) un heteroarilo o heteroarilo benzocondensado seleccionado del grupo que consiste en benzooxazolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, piridinilo, indolilo, tienilo, furanilo, pirazolilo, oxazolilo, benzotienilo y benzofuranilo; en el que el heteroarilo o heteroarilo benzocondensado está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo  $C_{5-6}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , fenilo, trifluorometilo, fenilalcoxi( $C_{1-2}$ ), diclorofenoxi y fenil-etinilo; y en el que el sustituyente fenilo sobre el heteroarilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de metilo, metoxi o trifluorometilo;

(m) 1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-ilo; en el que el pirazol-3-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente metilo; y en el que cada uno de los grupos fenilo de los sustituyentes 1,5-difenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de cloro, dicloro o aminosulfonilo;

(n) 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo; en el que el 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilo está opcionalmente sustituido con fenilo o fenilo sustituido con trifluorometilo; y

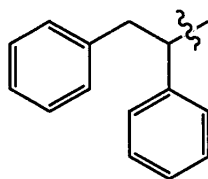
(o) heterociclilalquenilo ( $C_{2-4}$ ) benzocondensado; en el que el heterociclilo benzocondensado está unido al alquenilo  $C_{2-4}$  mediante el anillo benzo; y en el que heterociclilo benzocondensado está opcionalmente sustituido con cicloalquilo  $C_{5-6}$ .

En otra realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I), o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que Z está seleccionado del

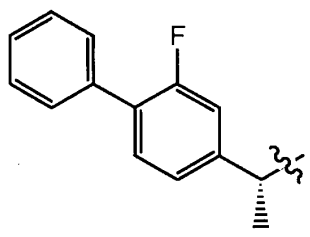
grupo que consiste en

- (a) fenilo sustituido con  $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ ; en la que  $\text{R}^{\text{a}}$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ; y  $\text{R}^{\text{b}}$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , cicloalquilo, fenilo, furanilmetilo o bencilo; y en el que el fenilo o bencilo de  $\text{R}^{\text{b}}$  o el furanilo de furanilmetilo de  $\text{R}^{\text{b}}$  están opcionalmente sustituidos con un sustituyente yodo; alternativamente,  $\text{R}^{\text{a}}$  y  $\text{R}^{\text{b}}$  se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar 1-pirrolidinilo o 1-azepanilo;
- (b) bifenil-3-ilo o bifenil-4-ilo; en el que el anillo de fenilo terminal está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , cloro, dicloro, flúor y yodo;
- (c) fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo,  $\text{NHC(=O)ciclohexilo}$ , feniloxi, fenilcarbonilo, benciloxi, bencilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoindol-2-il-1,3-diona, 2,3-dihidro-isoindol-2-ilo; 1-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi y 1-(t-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo;
- (d) fenilo sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , yodo, cloro y nitro;
- (e) fenilalquil ( $\text{C}_{1-2}$ ); en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en yodo, flúor, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , fenilo y  $\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ ; en la que  $\text{R}^{\text{c}}$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ; y en la que  $\text{R}^{\text{d}}$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o cicloalquil  $\text{C}_{3-6}$ -alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ); y en el que el alquilo  $\text{C}_{1-2}$  de fenilalquilo ( $\text{C}_{1-2}$ ) está opcionalmente sustituido con fenilo;
- (f) fenilalquenil ( $\text{C}_{2-4}$ ); en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilitio, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  y trifluorometilo;
- (g) naftilo; en el que el naftilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ ;
- (h) fluorenilo o xantenilo; en el que el fluorenilo o xantenilo está opcionalmente sustituido con oxo;
- (i) ciclohexilo; en el que el ciclohexilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;
- (j) cicloalquilo  $\text{C}_{5-6}$  benzocondensado o cicloalquil  $\text{C}_{5-6}$ -alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ) benzocondensado; en el que dicha porción de cicloalquilo  $\text{C}_{5-6}$  está opcionalmente sustituida con 1 a 4 sustituyentes metilo;
- (k) biciclo[2.2.2]octil-1-ilo; en el que el biciclo[2.2.2]octil-1-ilo está opcionalmente sustituido con alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;
- (l) un heteroarilo o heteroarilo benzocondensado seleccionado del grupo que consiste en benzooxazolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, piridinilo, indolilo, tienilo, furanilo, pirazolilo, oxazolilo, benzotienilo y benzofuranilo; en el que el heteroarilo o heteroarilo benzocondensado está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en ciclohexilo, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , fenilo, trifluorometilo, benciloxi, diclorofenoxi y fenil-etinilo; y en el que el sustituyente fenilo sobre el heteroarilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de metilo, metoxi o trifluorometilo;
- (m) 1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-ilo; en el que el pirazol-3-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente metilo; y en el que cada uno de los grupos fenilo de los sustituyentes 1,5-difenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de cloro, dicloro o aminosulfonilo;
- (n) 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo; en el que el 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo está opcionalmente sustituido con fenilo o fenilo sustituido con trifluorometilo; y
- (o) heterocicliclalenilo ( $\text{C}_{2-4}$ ) benzocondensado; en el que el heterocicliclo benzocondensado está unido al alquenilo  $\text{C}_{2-4}$  mediante el anillo benzo; y en el que heterocicliclo benzocondensado está opcionalmente sustituido con ciclohexilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento, o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que Z está seleccionado del grupo que consiste en 4-(N-metil-N-ciclohexil-amino)-fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)-fenilo, 4-(1-azepanil)-fenilo, 4-(3-trifluorometil-fenil)-fenilo, 4-(4-metoxifenil)-fenilo, 4-ciclohexil-fenilo, 4-(N-(2-yodobencil)-amino)-fenilo, 4-(2-clorofenil)-fenilo, 4-(4-fluorofenil)-fenilo, 4-(3,4-diclorofenil)-fenilo, bifen-4-ilo, 4-(N-metil-N-fenil-amino)-fenilo, 4-(4-yodofenil)-fenilo, 4-feniloxi-fenilo, 4-(N-(5-yodo-furano-2-ilmetil)amino)-fenilo, 4-bencil-fenilo, 4-(pirrol-1-il)-fenilo, 4-(3-fluorofenil)-fenilo, 4-(N-ciclohexilcarbonil-amino)-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 4-butil-fenilo, 4-dietilamino-fenilo, 3-yodo-4-metoxi-fenilo, 3-yodo-4-cloro-fenilo, 4-(1,1-dimetil-propil)-fenilo, 4-(pirazol-1-il)-fenilo, 3-(feniloxi)-fenilo, 3-yodo-4-metil-fenilo, 3-metil-4-yodo-fenilo, 3-(4-fluorofenil)-fenilo, 4-yodofenilo, 2-(benciloxi)-fenilo, bifen-3-ilo, 4-(imidazol-1-il)-fenilo, 4-(fenilcarbonil)-fenilo, 2-(isoindolil-1,3-diona)-fenilo, 3-(2,3-dihidro-1*H*-isoindol-2-il)-fenilo, 3-(fenilcarbonil)-fenilo, 4-nitrofenilo, 4-benciloxi-fenilo, 4-(1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-fenilo, 4-(1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-il)oxi)-fenilo, 1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidro-naft-6-ilo, 6-metoxi-naft-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naft-2-ilo, 2-(9-oxo-fluorenilo), fluoren-2-ilo, 4-(N-metil-N-ciclohexilmetil-amino)-feniletilo, 4-yodofeniletilo, 4-(t-butil)-feniletilo, 3-yodo-feniletilo,







5  
 10 4-(trifluorometil-tio)-fenil-etenido, 4-isopropil-fenil-etenido, 3-trifluorometil-fenil-etenido, 3-etoxi-fenil-etenido, 4-(n-pentil)-  
 ciclohexilo, 4-(t-butil)-ciclohexilo, 4-pentil-biciclo[2.2.2]oct-1-ilo, 2-ciclohexil-benzoxazol-6-ilo, 2-metil-3-fenil-  
 bencimidazol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-bencimidazol-4-ilo, 1-ciclohexil-2-metil-bencimidazol-4-ilo, 1-propil-  
 15 indol-5-ilo, 1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(4-clorofenil)-pirazol-3-ilo, 2-fenil-bencimidazol-5-ilo, 4-fenil-5-trifluorometil-  
 tien-2-ilo, 5-benciloxi-indol-2-ilo, 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-pirazol-3-ilo, 1,5-difenil-pirazol-3-ilo, 1-(4-  
 20 aminosulfonil-fenil)-5-(4-clorofenil)-pirazol-3-ilo, 5-(3-trifluorometil-fenil)-furan-2-ilo, 5-(4-metilfenil)-furan-2-ilo, 5-(4-  
 metoxifenil)-furan-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo, 5-fenil-furan-2-ilo, 1-fenil-pirazol-4-ilo, 2-fenil-5-trifluorometil-  
 oxazol-4-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-2-ilo, 3-metil-benzofuran-2-ilo, 5-butil-pirid-2-ilo, 4-benciloxi-indol-2-ilo, indol-5-ilo,  
 5-(feniletinil)-furan-2-ilo, 5-(3,5-diclorofeniloxi)-furan-2-ilo, xanten-3-il-9-ona, 1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo, 1-  
 (4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo, 1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo, (1-  
 25 ciclohexil-indolin-5-il)-etenil- y 6-trifluorometil-benzo[b]tien-2-ilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I), o enantiómeros,  
 diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que Z está seleccionado del  
 grupo que consiste en 4-(N-metil-N-ciclohexil-amino)-fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)-fenilo, 4-(1-azepanil)-fenilo, 4-(3-  
 25 trifluorometil-fenil)-fenilo, 4-(4-metoxifenil)-fenilo, 4-ciclohexil-fenilo, 4-(N-(2-yodobencil)-amino)-fenilo, 4-(2-  
 clorofenil)-fenilo, 4-(4-fluorofenil)-fenilo, 4-(3,4-diclorofenil)-fenilo, bifen-4-ilo, 4-(N-metil-N-fenil-amino)-fenilo, 4-(4-  
 yodofenil)-fenilo, 4-feniloxi-fenilo, 4-(N-(5-yodo-furano-2-ilmetil)amino)-fenilo, 4-bencil-fenilo, 4-(pirrol-1-il)-fenilo, 4-(3-  
 fluorofenil)-fenilo, 4-(N-ciclohexilcarbonil-amino)-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 4-butil-fenilo, 4-dietilamino-fenilo, 3-  
 30 yodo-4-metoxi-fenilo, 3-yodo-4-cloro-fenilo, 4-(1,1-dimetil-propil)-fenilo, 4-(pirazol-1-il)-fenilo, 3-(feniloxi)-fenilo, 3-  
 yodo-4-metil-fenilo, 3-metil-4-yodo-fenilo, 3-(4-fluorofenil)-fenilo, 4-yodofenilo, 2-(benciloxi)-fenilo, 4-benciloxi-fenilo,  
 4-(1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-fenilo, 4-(1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-il)oxi)-fenilo, 1,1,4,4,tetrametil-1,2,3,4-  
 tetrahidro-naft-6-il-etilo, 6-metoxi-naft-2-ilo, 2-(9-oxo-fluorenilo), 4-(N-metil-N-ciclohexilmetil-amino)-feniletilo, 4-yodo-  
 feniletilo, 4-(t-butil)-feniletilo, 4-(trifluorometil-tio)-fenil-etenido, 4-(n-pentil)-ciclohexilo, 2-ciclohexil-benzoxazol-6-ilo, 2-  
 35 metil-3-fenil-bencimidazol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-bencimidazol-4-ilo, 1-ciclohexil-2-metil-bencimidazol-4-ilo,  
 1-propil-indol-5-ilo, 2-fenil-bencimidazol-5-ilo, 4-fenil-5-trifluorometil-tien-2-ilo, xanten-3-il-9-ona, 1-(2,4-diclorofenil)-4-  
 metil-5-(4-clorofenil)-pirazol-3-ilo y 6-trifluorometil-benzo[b]tien-2-ilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I), o enantiómeros,  
 diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que Z está seleccionado del  
 grupo que consiste en 4-(N-metil-N-ciclohexil-amino)-fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)-fenilo, 4-(1-azepanil)-fenilo, 4-(3-  
 40 trifluorometil-fenil)-fenilo, 4-(4-metoxifenil)-fenilo, 4-ciclohexil-fenilo, 4-(N-(2-yodobencil)-amino)-fenilo, 4-(2-  
 clorofenil)-fenilo, 4-(4-fluorofenil)-fenilo, 4-(3,4-diclorofenil)-fenilo, bifen-4-ilo, 4-(N-metil-N-fenil-amino)-fenilo, 4-(4-  
 yodofenil)-fenilo, 4-feniloxi-fenilo, 4-(N-(5-yodo-furano-2-ilmetil)amino)-fenilo, 4-bencil-fenilo, 4-(pirrol-1-il)-fenilo, 4-(3-  
 fluorofenil)-fenilo, 4-(N-ciclohexilcarbonil-amino)-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 4-dietilamino-fenilo, 4-benciloxi-fenilo,  
 45 2-ciclohexil-benzoxazol-6-ilo, 2-metil-3-fenil-bencimidazol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-bencimidazol-4-ilo, 1-  
 ciclohexil-2-metil-bencimidazol-4-ilo, 1-propil-indol-5-ilo y 6-trifluorometil-benzo[b]tien-2-ilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I) como se definen en el  
 presente documento, o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los  
 50 mismos, en los que Z está seleccionado del grupo que consiste en 4-(N-metil-N-ciclohexil-amino)-fenilo, 4-(pirrolidin-  
 1-il)-fenilo, 4-(1-azepanil)-fenilo, 4-(3-trifluorometil-fenil)-fenilo, 4-(4-metoxifenil)-fenilo, 4-(2-clorofenil)-fenilo, 4-(4-  
 fluorofenil)-fenilo, 4-(3,4-diclorofenil)-fenilo, bifen-4-ilo, 4-(N-metil-N-fenil-amino)-fenilo, 4-feniloxi-fenilo, 4-ciclohexil-  
 fenilo, 4-bencil-fenilo, 4-(pirrol-1-il)-fenilo, 4-(3-fluorofenil)-fenilo, 4-(N-ciclohexilcarbonil-amino)-fenilo, 4-dimetilamino-  
 fenilo, 4-butil-fenilo, 4-dietilamino-fenilo, 3-(4-fluorofenil)-fenilo, 4-benciloxi-fenilo, 4-(1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-  
 55 fenilo, 1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaft-6-il-etilo, 4-(N-metil-N-ciclohexilmetil-amino)-feniletilo, 4-(trifluorometil-  
 tio)-fenil-etenido, 2-metil-3-fenil-bencimidazol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-bencimidazol-4-ilo, 1-ciclohexil-2-metil-  
 bencimidazol-4-ilo, 1-propil-indol-5-ilo y 1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(4-clorofenil)-pirazol-3-ilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I) como se definen en el  
 presente documento, o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los  
 60 mismos, en los que Z está seleccionado del grupo que consiste en 4-ciclohexil-fenilo, bifen-4-ilo, 4-(N-  
 ciclohexilcarbonil-amino)-fenilo, 4-bencilfenilo, 4-dietilaminofenilo, 3-yodo-4-metoxi-fenilo, 3-(4-fluorofenil)-fenilo, 4-(3-  
 fluorofenil)-fenilo, 4-(N-metil-N-ciclohexilmetil-amino)fenilo, 9-oxo-fluoren-2-ilo y 2-ciclohexil-benzooxazol-6-ilo.

En otras realizaciones, la presente invención se refiere a uno o más compuestos de fórmula (I) como se definen en  
 el presente documento, o enantiómeros, diastereómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los

mismos, en los que  $r$  es un número entero de 1 a 2;  $R^2$  está ausente;  $Y$  está seleccionado de los grupos (Y-a) a (Y-b), como se define en lo sucesivo; y/o  $Z$  está seleccionado de los grupos (Z-a) a (Z-f), como se define en lo sucesivo; con la condición de que el compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento sea distinto de

- 5 Compuesto nº 200: un compuesto en el que  $Y$  es 3-metilpiridin-2-ilo,  $Z$  es 4-bifenilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente;  
 Compuesto nº 201: un compuesto en el que  $Y$  es piridin-2-ilo,  $Z$  es 2-(fenilcarbonil)fenilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente;
- 10 Compuesto nº 202: un compuesto en el que  $Y$  es 5-trifluorometilpiridin-2-ilo,  $Z$  es 4-ciclohexil-fenilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente;
- Compuesto nº 203: un compuesto en el que  $Y$  es piridin-2-ilo,  $Z$  es 3-(ciclohexilcarbonilamino)fenilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente;
- 15 Compuesto nº 204: un compuesto en el que  $Y$  es 5-cianopiridin-2-ilo,  $Z$  es 4-bifenilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente;  
 Compuesto nº 205: un compuesto en el que  $Y$  es 5-trifluorometilpiridin-2-ilo,  $Z$  es 4-bifenilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente;
- 20 Compuesto nº 206: un compuesto en el que  $Y$  es pirimidin-2-ilo,  $Z$  es 2-(4-trifluorometiltiofenil)-vinilo,  $r$  es 2 y  $R^2$  está ausente;
- Compuesto nº 207: un compuesto en el que  $Y$  es piridin-2-ilo,  $Z$  es 2-fenil-vinilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente;
- 25 Compuesto nº 208: un compuesto en el que  $Y$  es piridin-2-ilo,  $Z$  es 2-feniletilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente;
- Compuesto nº 209: un compuesto en el que  $Y$  es piridin-2-ilo,  $Z$  es 2-*t*-butil-benzoxazol-6-ilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente;
- 30 Compuesto nº 210: un compuesto en el que  $Y$  es piridin-2-ilo,  $Z$  es 2-(4-metoxifenil)-benzoxazol-7-ilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente;
- Compuesto nº 211: un compuesto en el que  $Y$  es piridin-2-ilo,  $Z$  es 2-ciclohexil-benzoxazol-6-ilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente;
- 35 Compuesto nº 212: un compuesto en el que  $Y$  es piridin-2-ilo,  $Z$  es 1,2-diisobutil-1*H*-indol-5-ilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente;
- Compuesto nº 213: un compuesto en el que  $Y$  es piridin-2-ilo,  $Z$  es 1-metil-2-propil-1*H*-indol-5-ilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente;
- 40 Compuesto nº 214: un compuesto en el que  $Y$  es piridin-2-ilo,  $Z$  es 1-isobutil-2-fenil-1*H*-indol-5-ilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente;
- 45 Compuesto nº 215: un compuesto en el que  $Y$  es piridin-2-ilo,  $Z$  es 1-isobutil-2-(4-metilfenil)-1*H*-indol-5-ilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente;
- Compuesto nº 216: un compuesto en el que  $Y$  es piridin-2-ilo,  $Z$  es 2-(3-metoxifenil)-benzoxazol-5-ilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente;
- 50 Compuesto nº 217: un compuesto en el que  $Y$  es piridin-2-ilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente y  $Z$  es 2-bencilfenilo;
- Compuesto nº 218: un compuesto en el que  $Y$  es piridin-2-ilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente y  $Z$  es (1*R*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo;
- 55 Compuesto nº 219: un compuesto en el que  $Y$  es piridin-2-ilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente y  $Z$  es (1*S*)-1-[4-(2-metilpropil)fenil]etilo;
- Compuesto nº 220: un compuesto en el que  $Y$  es piridin-2-ilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente y  $Z$  es (1*S*)-1-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etilo;
- 60 Compuesto nº 221: un compuesto en el que  $Y$  es piridin-2-ilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente y  $Z$  es 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo;
- 65 Compuesto nº 222: un compuesto en el que  $Y$  es piridin-2-ilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente y  $Z$  es 2,2-difeniletilo; o
- Compuesto nº 223: un compuesto en el que  $Y$  es 3-trifluorometilfenilo,  $r$  es 1 y  $R^2$  está ausente y  $Z$  es 1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-6-ilo.

Como se usa en el presente documento, (Y-a) debe significar que Y es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 1,3,5-triazinilo, benzooxazolilo, benzo[d]isoxazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo; y en el que Y está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciano, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, yodo y alquilo C<sub>1-4</sub>.

Como se usa en el presente documento, (Y-b) debe significar que Y es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, 1,3,5-triazinilo, benzo[d]isoxazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo; y en el que Y está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciano, trifluorometilo, cloro, bromo, yodo y alquilo C<sub>1-4</sub>.

Como se usa en el presente documento, (Z-a) debe significar que Z está seleccionado del grupo que consiste en

(a) fenilo sustituido con NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; en la que R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; y R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo o fenilo; y en el que el fenilo de R<sup>b</sup> está opcionalmente sustituido con un sustituyente yodo; alternativamente, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un heterociclilo de 5 a 8 miembros;

(b) bifenil-3-ilo o bifenil-4-ilo; en el que el anillo interior de fenilo, unido al carbonilo de fórmula (I), de dicho bifenil-3-ilo y bifenil-4-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente flúor; y en el que el anillo de fenilo terminal de dicho bifenil-3-ilo y bifenil-4-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cloro, dicloro, flúor y yodo;

(c) fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo, feniloxi, fenilalcoxi (C<sub>1-3</sub>), bencilo, pirrolilo, pirazolilo, 1-(*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi y 1-(*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo;

(d) fenilo; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-4</sub>, yodo, alquilo C<sub>1-6</sub> y cloro;

(e) fenilalquilo (C<sub>1-2</sub>); en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en yodo, alquilo C<sub>1-6</sub> y NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; y en la que R<sup>c</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>d</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o ciclohexilalquilo (C<sub>1-4</sub>);

(f) fenilalquenilo (C<sub>2-4</sub>); en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un trifluorometiltio, alquilo C<sub>1-4</sub> o sustituyente fenilo;

(g) naftilo; en el que el naftilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente alcoxi C<sub>1-4</sub>;

(h) ciclohexilo; en el que el ciclohexilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo C<sub>1-6</sub>;

(i) ciclohexilalquilo (C<sub>1-4</sub>) benzocondensado; en el que la porción de ciclohexilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes metilo;

(j) heterocicliclalenilo (C<sub>2-4</sub>) benzocondensado; en el que el heterociclilo benzocondensado está unido a alquenilo C<sub>2-4</sub> mediante el anillo benzo; y en el que heterociclilo benzocondensado está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

(k) heteroarilo o heteroarilo benzocondensado seleccionado del grupo que consiste en benzoxazolilo, bencimidazolilo, piridinilo, indolilo y tienilo; en el que el heteroarilo o heteroarilo benzocondensado está opcionalmente independientemente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciclohexilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, trifluorometilo, fenilalcoxi (C<sub>1-4</sub>) y fenil-etinilo; o

(l) 1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-ilo; en el que la porción de pirazol-3-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente metilo; y en el que los sustituyentes 1,5-fenilo están cada uno opcionalmente independientemente sustituidos con de uno a dos sustituyentes cloro o aminosulfonilo.

Como se usa en el presente documento, (Z-b) debe significar que Z está seleccionado del grupo que consiste en

(a) fenilo sustituido con NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; en la que R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; y R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo o fenilo; y en el que el fenilo de R<sup>b</sup> está opcionalmente sustituido con un sustituyente yodo; alternativamente, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un heterociclilo de 5 a 8 miembros;

(b) bifenil-3-ilo o bifenil-4-ilo; en el que el anillo interior de fenilo, unido al carbonilo de fórmula (I), del bifenil-3-ilo y bifenil-4-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente flúor; y en el que el anillo de fenilo terminal de dicho bifenil-3-ilo y bifenil-4-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cloro, dicloro, flúor y yodo;

(c) fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo, feniloxi, fenilalcoxi (C<sub>1-3</sub>), 3- o 4-fenilmetilo y pirrolilo;

(d) fenilo sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, yodo y alquilo C<sub>1-6</sub>;

(e) fenilalquilo (C<sub>1-2</sub>); en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; en la que R<sup>c</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>d</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilalquilo (C<sub>1-4</sub>);

(f) 2-fenil-vinilo en el que fenilo está opcionalmente sustituido con trifluorometiltio;

(g) ciclohexilalquilo (C<sub>1-4</sub>) benzocondensado, en el que dicho ciclohexilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes metilo;

(h) heteroarilo o heteroarilo benzocondensado seleccionado del grupo que consiste en benzoxazolilo e indolilo;

en el que heteroarilo o heteroarilo benzocondensado está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo y trifluorometilo; o

(i) 1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-ilo en el que el pirazol-3-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente metilo; y en el que los sustituyentes 1,5-fenilo están cada uno opcionalmente independientemente sustituidos con de uno a dos sustituyentes cloro o aminosulfonilo.

Como se usa en el presente documento, (Z-c) debe significar que Z está seleccionado del grupo que consiste en

(a) fenilo sustituido con NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; en la que R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; y R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo o fenilo; y en el que el fenilo de R<sup>b</sup> está opcionalmente sustituido con un sustituyente yodo; alternativamente R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un heterociclilo de 5 a 8 miembros;

(b) bifeníl-3-ilo o bifeníl-4-ilo; en el que el anillo interior de fenilo, unido al carbonilo de fórmula (I), de dicho bifeníl-3-ilo y bifeníl-4-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente flúor; y en el que el anillo de fenilo terminal de dicho bifeníl-3-ilo y bifeníl-4-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cloro, dicloro, flúor y yodo;

(c) fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo, feniloxi, fenilalcoxi (C<sub>1-3</sub>), 3- o 4-fenilmetilo y pirrolilo;

(d) fenilo sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, yodo y alquilo C<sub>1-6</sub>;

(e) fenilalquilo (C<sub>1-2</sub>); en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; en la que R<sup>c</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>d</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilalquilo (C<sub>1-4</sub>); o

(f) 2-fenil-vinilo en el que fenilo está opcionalmente sustituido con trifluorometilitio;

(g) ciclohexilalquilo (C<sub>1-4</sub>) benzocondensado en el que el ciclohexilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes metilo; o

(h) heteroarilo o heteroarilo benzocondensado seleccionado del grupo que consiste en benzoxazolilo e indolilo; en el que el heteroarilo o heteroarilo benzocondensado está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo y trifluorometilo.

Como se usa en el presente documento, (Z-d) debe significar que Z está seleccionado del grupo que consiste en

(a) fenilo sustituido con NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; en la que R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; y R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo o fenilo; y en el que el fenilo de R<sup>b</sup> está opcionalmente sustituido con un sustituyente yodo; alternativamente R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un heterociclilo de 5 a 8 miembros;

(b) bifeníl-3-ilo o bifeníl-4-ilo; en el que el anillo interior de fenilo, unido al carbonilo de fórmula (I), de dicho bifeníl-3-ilo y bifeníl-4-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente flúor; y en el que el anillo de fenilo terminal de dicho bifeníl-3-ilo y bifeníl-4-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cloro, dicloro, flúor y yodo;

(c) fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo, feniloxi, fenilalcoxi (C<sub>1-3</sub>), 3-fenilmetilo, 4-fenilmetilo, pirrolilo, pirazolilo, 1-(*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi y 1-(*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo;

(d) fenilo sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, yodo, alquilo C<sub>1-6</sub> y cloro;

(e) fenilalquilo (C<sub>1-2</sub>); en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en yodo, alquilo C<sub>1-6</sub> y NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; en la que R<sup>c</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>d</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o ciclohexilalquilo (C<sub>1-4</sub>);

(f) fenilalquenilo (C<sub>2-4</sub>) en el que fenilo está opcionalmente sustituido con un trifluorometilitio, alquilo C<sub>1-4</sub> o sustituyente fenilo;

(g) naftilo opcionalmente sustituido con un sustituyente alcoxi C<sub>1-4</sub>;

(h) ciclohexilo opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo C<sub>1-6</sub>;

(i) ciclohexilalquilo (C<sub>1-4</sub>) benzocondensado en el que dicho ciclohexilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes metilo;

(j) heterociclicilalquenilo (C<sub>2-4</sub>) benzocondensado en el que el heterociclilo benzocondensado está unido a alquenilo C<sub>2-4</sub> mediante el anillo benzo; y en el que el heterociclilo benzocondensado está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C<sub>3-6</sub>;

(k) heteroarilo o heteroarilo benzocondensado seleccionado del grupo que consiste en benzoxazolilo, bencimidazolilo, piridinilo, indolilo y tienilo; en el que heteroarilo o heteroarilo benzocondensado está opcionalmente independientemente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en ciclohexilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, trifluorometilo, fenilalcoxi (C<sub>1-4</sub>) y fenil-etinilo; o

(l) 1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-ilo en el que el pirazol-3-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente metilo; y en el que los sustituyentes 1,5-fenilo están cada uno opcionalmente independientemente sustituidos con de uno a dos sustituyentes cloro o aminosulfonilo.

Como se usa en el presente documento, (Z-e) debe significar que Z está seleccionado del grupo que consiste en

(a) fenilo sustituido con  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ; en la que  $\text{R}^a$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ; y  $\text{R}^b$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , cicloalquilo o fenilo; y en el que el fenilo de  $\text{R}^b$  está opcionalmente sustituido con un sustituyente yodo; o  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un heterociclilo de 5 a 8 miembros;

(b) bifenil-3-ilo o bifenil-4-ilo; en el que el anillo interior de fenilo, unido al carbonilo de fórmula (I), de dicho bifenil-3-ilo y bifenil-4-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente flúor; y en el que el anillo de fenilo terminal de dicho bifenil-3-ilo y bifenil-4-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , cloro, dicloro, flúor y yodo;

(c) fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo, feniloxi, fenilalcoxi ( $\text{C}_{1-3}$ ), 3-fenilmetilo, 4-fenilmetilo y pirrolilo;

(d) fenilo sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi, yodo y alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

(e) fenilalquilo ( $\text{C}_{1-2}$ ); en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con  $\text{NR}^c\text{R}^d$ ; en la que  $\text{R}^c$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y  $\text{R}^d$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o cicloalquil  $\text{C}_{3-6}$ -alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ );

(f) 2-fenil-vinilo en el que fenilo está opcionalmente sustituido con trifluorometilitio;

(g) ciclohexilalquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ) benzocondensado en el que dicho ciclohexilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes metilo;

(h) heteroarilo o heteroarilo benzocondensado seleccionado del grupo que consiste en benzoxazolilo e indolilo; en el que heteroarilo o heteroarilo benzocondensado está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , fenilo y trifluorometilo; o

(i) 1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-ilo en el que el pirazol-3-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente metilo; y en el que los sustituyentes 1,5-fenilo están cada uno opcionalmente independientemente sustituidos con de uno a dos sustituyentes cloro o aminosulfonilo.

Como se usa en el presente documento, (Z-f) debe significar que Z está seleccionado del grupo que consiste en

(a) fenilo sustituido con  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ; en la que  $\text{R}^a$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ; y  $\text{R}^b$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , cicloalquilo o fenilo; y en el que el fenilo de  $\text{R}^b$  está opcionalmente sustituido con un sustituyente yodo; o  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un heterociclilo de 5 a 8 miembros;

(b) bifenil-3-ilo o bifenil-4-ilo; en el que el anillo interior de fenilo, unido al carbonilo de fórmula (I) como se define en el presente documento, de dicho bifenil-3-ilo y bifenil-4-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente flúor; y en el que el anillo de fenilo terminal de dicho bifenil-3-ilo y bifenil-4-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , cloro, dicloro, flúor y yodo;

(c) fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo, feniloxi, fenilalcoxi ( $\text{C}_{1-3}$ ), 3-fenilmetilo, 4-fenilmetilo o pirrolilo;

(d) fenilo sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ , yodo y alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ;

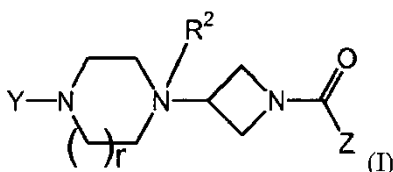
(e) fenilalquilo ( $\text{C}_{1-2}$ ); en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con  $\text{NR}^c\text{R}^d$ ; en la que  $\text{R}^c$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y  $\text{R}^d$  es alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o cicloalquil  $\text{C}_{3-6}$ -alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ); o

(f) 2-fenil-vinilo; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con trifluorometilitio;

(g) ciclohexilalquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ) benzocondensado en el que el ciclohexilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes metilo; o

(h) heteroarilo o heteroarilo benzocondensado seleccionado del grupo que consiste en benzoxazolilo e indolilo; en el que heteroarilo o heteroarilo benzocondensado está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo, alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , fenilo y trifluorometilo.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



en la que el compuesto de fórmula (I) está seleccionado del grupo que consiste en

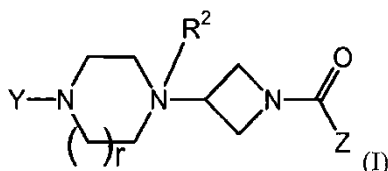
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es (3-fluoro-4-fenil)fenilo, r es 1 y  $\text{R}^2$  está ausente;
- un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es (2-ciclohexil)benzoxazol-6-ilo, r es 1 y  $\text{R}^2$  está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 4-fenilmetil-fenilo, r es 1 y  $\text{R}^2$  está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 3-(fenilcarbonil)fenilo, r es 1 y  $\text{R}^2$  está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 4-(fenilcarbonil)fenilo, r es 1 y  $\text{R}^2$  está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es bifenil-4-ilmtilo, r es 1 y  $\text{R}^2$  está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 3-(4-fluoro-fenil)fenilo, r es 1 y  $\text{R}^2$  está ausente;

- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 9*H*-fluoren-1-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es fluoren-9-on-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es bifenil-3-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- 5 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es quinolin-6-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 1*H*-indol-5-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 3-metil-benzofuran-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 5-fenil-furan-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- 10 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 5-(3-trifluorometilfenil)furan-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 5-(4-metoxifenil)furan-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 5-(feniletinil)furan-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 5-(4-metil-fenil)furan-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es bifenil-4-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- 15 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 4-(ciclohexilcarbonilamino)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es (4-fenoxi)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 1-propil-indol-5-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 2-(1-ciclohexil-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-vinilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es (4-azepan-1-il)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- 20 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 4-(ciclohexil-metil-amino)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 4-(fenil-metil-amino)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 2-(4-(ciclohexilmetil-metil-amino)fenil)-etilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 2-(1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidro-naft-6-il)etilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- 25 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 4-(1,1-dimetil-propil)-fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 2-(4-*t*-butil-fenil)etilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 2-(4-trifluorometilfenil)-vinilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 5-(4-cloro-fenil)-1-(3,4-dicloro-fenil)-1*H*-pirazol-3-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- 30 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 5-(4-cloro-fenil)-1-(4-aminosulfonil-fenil)-1*H*-pirazol-3-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 5-(4-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-1*H*-pirazol-3-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- 35 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 5-(fenilmetoxi)indol-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 4-fenilmetoxi-1*H*-indol-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 4-*n*-butil-fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es (4-ciclohexil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- 40 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es (3-fenoxi)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es (4-fenilmetoxi)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es (2-fenilmetoxi)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 4-(isoindol-1,3-dion-2-il)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 6-metoxi-naft-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- 45 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 1,2-difenil-etilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es (3-fenoxi)fenilmetilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 4-(1-*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 4-(1-*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- 50 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es bifenil-4-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es (4-fenoxi)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 4-yodo-3-metil-fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es (3-fluoro-4-fenil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- 55 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es (4-fenilmetil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 4-*t*-butil-ciclohexilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 4-*n*-pentil-ciclohexilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 2-(4-isopropil-fenil)-vinilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 2-(3-trifluorometilfenil)-vinilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- 60 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 2-(bifenil-4-il)-vinilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 5-*n*-butil-piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es quinolin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 4-fenil-5-trifluorometil-tien-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 3-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- 65 un compuesto en el que Y es 3-yodo-piridin-2-ilo, Z es (4-ciclohexil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;
- un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 4-yodo-fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;

- un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es (4-fenilmetoxi)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es (4-ciclohexil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es 3-yodo-piridin-2-ilo, Z es (4-fenilmetoxi)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es 3-yodo-piridin-2-ilo, Z es (4-fenilmetil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 5 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 1-fenil-1*H*-pirazol-4-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 4-dietilamino-fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 2-(3-etoxifenil)-vinilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, Z es 2-fenil-1*H*-bencimidazol-5-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 10 un compuesto en el que Y es tiazol-2-ilo, Z es (4-ciclohexil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es benzotiazol-2-ilo, Z es (4-ciclohexil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es benzoxazol-2-ilo, Z es (4-ciclohexil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es 5-bromo-piridin-2-ilo, Z es (4-ciclohexil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 15 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 3-yodo-4-metil-fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 4-cloro-3-yodofenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 3-yodo-4-metoxifenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 2-(3-yodo-fenil)etilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 2-(4-yodo-fenil)etilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 20 un compuesto en el que Y es 3-cloro-piridin-2-ilo, Z es (4-ciclohexil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es 5-cloro-piridin-2-ilo, Z es (4-ciclohexil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es benzo[d]isoxazol-3-ilo, Z es (4-ciclohexil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es 5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, Z es 4-ciclohexil-fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es 1,3,5-triazin-2-ilo, Z es (4-ciclohexil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 25 un compuesto en el que Y es 4-metil-piridin-2-ilo, Z es (4-ciclohexil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es 3-metil-piridin-2-ilo, Z es (4-ciclohexil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es 3-ciano-piridin-2-ilo, Z es (4-ciclohexil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es 5-ciano-piridin-2-ilo, Z es (4-ciclohexil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, Z es (4-ciclohexil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 30 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es bifenil-4-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> es oxido;  
 un compuesto en el que Y es 4-metil-piridin-2-ilo, Z es bifenil-4-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es 3-ciano-piridin-2-ilo, Z es bifenil-4-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, Z es bifenil-4-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es tiazol-2-ilo, Z es bifenil-4-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 35 un compuesto en el que Y es benzotiazol-2-ilo, Z es bifenil-4-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es benzoxazol-2-ilo, Z es bifenil-4-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es 5-bromo-piridin-2-ilo, Z es bifenil-4-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 4-(4-fluorofenil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 4-(2-clorofenil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 40 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 4-(3,4-diclorofenil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 4-(3-trifluorometilfenil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 4-(4-metoxifenil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 4-dimetilamino-fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es (4-pirrol-1-il)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 45 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es (4-pirazol-1-il)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es (4-imidazol-1-il)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es (4-pirrolidin-1-il)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 1-isopropil-2-trifluorometil-1*H*-bencimidazol-5-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 50 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 2-metil-1-fenil-1*H*-bencimidazol-5-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 1-ciclohexil-2-metil-1*H*-bencimidazol-5-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 4-nitrofenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 4-(2-yodofenilmetilamino)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 55 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 4-(5-yodo-furano-2-ilmetilamino)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 4-(4-yodofenil)fenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es 2-metoxifenilo, Z es bifenil-4-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es 2-metiltofenilo, Z es bifenil-4-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 60 un compuesto en el que Y es 2-nitrofenilo, Z es bifenil-4-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es bifenil-4-ilo, r es 2 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es (4-pirrolidin-1-il)fenilo, r es 2 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es (4-fenilmetil)fenilo, r es 2 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, Z es 6-trifluorometil-benzotien-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente;  
 65 y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

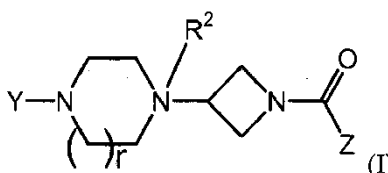
En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en el que Y es pirimidin-2-ilo, r es 1, R<sup>2</sup> está ausente y Z es bifen-4-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención se refiere a tratar, mejorar o prevenir una enfermedad, síndrome, afección o trastorno que está afectado por la inhibición de MGL, en el que la enfermedad, síndrome, afección o trastorno que está afectado por la inhibición de MGL está seleccionado del grupo que consiste en dolor inflamatorio y dolor neuropático; que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo (incluyendo un mamífero y/o ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I)



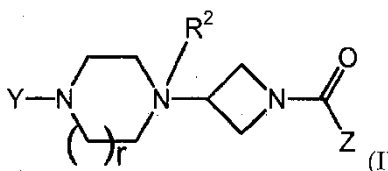
seleccionado del grupo como se define en el presente documento; y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención se refiere a tratar, mejorar o prevenir dolor inflamatorio; que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo (incluyendo un mamífero y/o ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I)



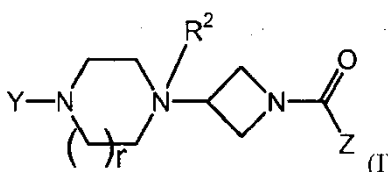
seleccionado del grupo como se define en el presente documento; y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización de la presente invención, el dolor inflamatorio está seleccionado del grupo que consiste en dolor visceral e hiperalgesia inflamatoria, preferentemente dolor visceral.

En una realización, la presente invención se refiere a tratar, mejorar o prevenir hiperalgesia inflamatoria, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo (incluyendo un mamífero y/o ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I)



seleccionado del grupo como se define en el presente documento; y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización de la presente invención, la hiperalgesia inflamatoria es colitis ulcerosa.

En una realización, la presente invención se refiere a tratar, mejorar o prevenir dolor neuropático, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo (incluyendo un mamífero y/o ser humano) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I)



como se define en el presente documento; y enantiómeros, diastereómeros, solvatos y sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización de la presente invención, el dolor neuropático es alodinia neuropática al frío.

Para su uso en medicina, las sales de compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento se



refieren a “**sales farmacéuticamente aceptables**” no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una disolución del compuesto con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, si los compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento llevan un resto ácido, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos tales como sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados tales como sales de amonio cuaternario. Así, sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Ácidos y bases representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos tales como ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ( $\pm$ )-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y bases que incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

Las realizaciones de la presente invención incluyen profármacos de los compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Así, en los procedimientos para tratar o prevenir realizaciones de la presente invención, el término “**administrar**” engloba el tratamiento o prevención de las diversas enfermedades, afecciones, síndromes y trastornos descritos con el compuesto específicamente desvelado o con un compuesto que no puede desvelarse específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de la administración a un paciente. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Si los compuestos según realizaciones de la presente invención tienen al menos un centro quiral, pueden, por consiguiente, existir como enantiómeros. Si los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diaestereómeros. Debe entenderse que todos aquellos isómeros y mezclas de los mismos están englobados dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales pretenden incluirse en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también pretenden estar englobados dentro del alcance de la presente invención. El experto entenderá que el término compuesto como se usa en el presente documento, pretende incluir compuestos solvatados de fórmula (I) como se definen en el presente documento.

Si los procedimientos para la preparación de los compuestos según ciertas realizaciones de la invención dan lugar a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales tanto por síntesis enantioespecífica como por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes por técnicas convencionales, tales como formación de pares diaestereoméricos por formación de sales con un ácido ópticamente activo tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-1-tartárico, seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres diaestereoméricos o amidas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Una realización de la presente invención se refiere a una composición que incluye una composición farmacéutica, que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente en el (+)-enantiómero de un compuesto de fórmula (I) en el que dicha composición está sustancialmente libre del (-)-isómero de dicho compuesto. En el presente contexto, sustancialmente libre significa menos de aproximadamente el 25 %, preferentemente menos de aproximadamente el 10 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 5 %, incluso más preferentemente menos de aproximadamente el 2 % e incluso más preferentemente menos de aproximadamente el 1 % del (-)-isómero calculado como

$$\% (+) - \text{enantiomero} = \frac{(\text{masa } (+) - \text{enantiomero})}{(\text{masa } (+) - \text{enantiomero}) + (\text{masa } (-) - \text{enantiomero})} \times 100$$

Otra realización de la presente invención es una composición que incluye una composición farmacéutica, que comprende, que consiste en y que consiste esencialmente en los (-)-enantiómeros de un compuesto de fórmula (I) en la que dicha composición está sustancialmente libre del (+)-isómero de dicho compuesto. En el presente contexto, sustancialmente libre de significa menos de aproximadamente el 25 %, preferentemente menos de aproximadamente el 10 %, más preferentemente menos de aproximadamente el 5 %, incluso más preferentemente menos de aproximadamente el 2 % e incluso más preferentemente menos de aproximadamente el 1 % del (+)-isómero calculado como

$$\% (-) - \text{enantiomero} = \frac{(\text{masa } (-) - \text{enantiomero})}{(\text{masa } (+) - \text{enantiomero}) + (\text{masa } (-) - \text{enantiomero})} \times 100$$

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de las diversas realizaciones de la presente invención puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, segunda edición, J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando procedimientos conocidos de la materia.

Aún cuando los compuestos de realizaciones de la presente invención (incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables) puedan administrarse solos, generalmente se administrarán en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable seleccionado con respecto a la vía de administración prevista y práctica farmacéutica o veterinaria convencional. Así, realizaciones particulares de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas y veterinarias que comprenden compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente farmacéuticamente aceptable y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

A modo de ejemplo, en las composiciones farmacéuticas de realizaciones de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento pueden mezclarse con cualquier aglutinante adecuado, lubricante, agente de suspensión, agente de recubrimiento, agente solubilizante y combinaciones de los mismos.

Formas de dosificación orales sólidas, tales como comprimidos o cápsulas, que contienen los compuestos de la presente invención pueden administrarse en al menos una forma de dosificación de una en una, según convenga. También es posible administrar los compuestos en formulaciones de liberación sostenida.

Formas orales adicionales en las que los presentes compuestos inventivos pueden administrarse incluyen elixires, disoluciones, jarabes y suspensiones; conteniendo cada uno opcionalmente aromatizantes y agentes colorantes.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento pueden administrarse por inhalación (intratraqueal o intranasal) o en forma de un supositorio o pesario, o pueden aplicarse apicalmente en forma de una loción, disolución, crema, pomada o polvo para extender sobre la piel. Por ejemplo, pueden incorporarse en una crema que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente de una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. También pueden incorporarse, a una concentración de entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 10 % en peso de la crema, en una pomada que comprende, que consiste en y/o que consiste esencialmente en una cera blanca o base de parafina suave blanca junto con cualquier estabilizador y conservante como pueda requerirse. Un medio alternativo de administración incluye administración transdérmica usando un parche dérmico o transdérmico.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención (además de los compuestos de la presente invención solos) también pueden inyectarse parenteralmente, por ejemplo, intracavernosamente, intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, intradérmicamente o intratecalmente. En este caso, las composiciones también incluirán al menos uno de un vehículo adecuado, un excipiente adecuado y un diluyente adecuado.

Para administración parenteral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se usan mejor en forma de una disolución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales y monosacáridos suficientes para hacer la disolución isotónica con la sangre.

Para administración bucal o sublingual, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en forma de comprimidos o pastillas para chupar, que pueden formularse de un modo convencional.

A modo de otro ejemplo, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de los compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento pueden prepararse mezclando el (los) compuesto(s) con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un diluyente farmacéuticamente aceptable y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable según técnicas de combinación farmacéutica convencionales. El vehículo, excipiente y diluyente pueden adoptar una amplia variedad de formas que dependen de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral, etc.). Así, para preparaciones orales líquidas, tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones, vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse opcionalmente con sustancias tales como azúcares, o recubrirse entéricamente de manera que se module el sitio de absorción principal y disgregación. Para administración parenteral, el vehículo, excipiente y diluyente incluirán normalmente agua estéril, y pueden añadirse otros componentes para aumentar la solubilidad y preservación de la composición. También pueden prepararse suspensiones o disoluciones inyectables utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados tales como solubilizantes y conservantes.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento o una composición farmacéutica del mismo incluye un intervalo de dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3000 mg, o cualquier cantidad o intervalo en su interior, en particular de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo en su interior, más particularmente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, o cualquier cantidad o intervalo en su interior, de compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento en una pauta de aproximadamente 1 a 4 veces por día para un ser humano promedio (70 kg); aunque es evidente para un experto en la materia que la cantidad terapéuticamente eficaz para un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento variará a medida que lo hagan las enfermedades, síndromes, afecciones y trastornos que están tratándose.

Para administración por vía oral, una composición farmacéutica se proporciona preferentemente en forma de comprimidos que contienen aproximadamente 0,01, aproximadamente 10, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, y aproximadamente 500 miligramos de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento.

Ventajosamente, un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento puede administrarse en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres y cuatro veces diariamente.

Dosificaciones óptimas de un compuesto de fórmula (I) como se definen en el presente documento que van a administrarse pueden determinarse fácilmente y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el avance de la enfermedad, síndrome, afección o trastorno. Además, factores asociados al sujeto particular que está tratándose, que incluyen edad del sujeto, peso, dieta y tiempo de administración, producirán la necesidad de ajustar la dosis para lograr un nivel terapéutico apropiado y efecto terapéutico deseado. Las dosificaciones anteriores son así a modo de ejemplo del caso promedio. Puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se merezcan intervalos de dosificación mayores o menores, y tales están dentro del alcance de la presente invención.

Un experto en la materia reconocerá que, ensayos tanto *in vivo* como *in vitro* usando modelos de células y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados, son predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o prevenir un trastorno dado. Un experto en la materia reconocerá adicionalmente que los ensayos clínicos humanos que incluyen ensayos en seres humanos, de búsqueda de dosis y de eficacia, en pacientes sanos y/o aquellos que padecen un trastorno dado, pueden completarse según procedimientos muy conocidos en las ciencias clínicas y médicas.

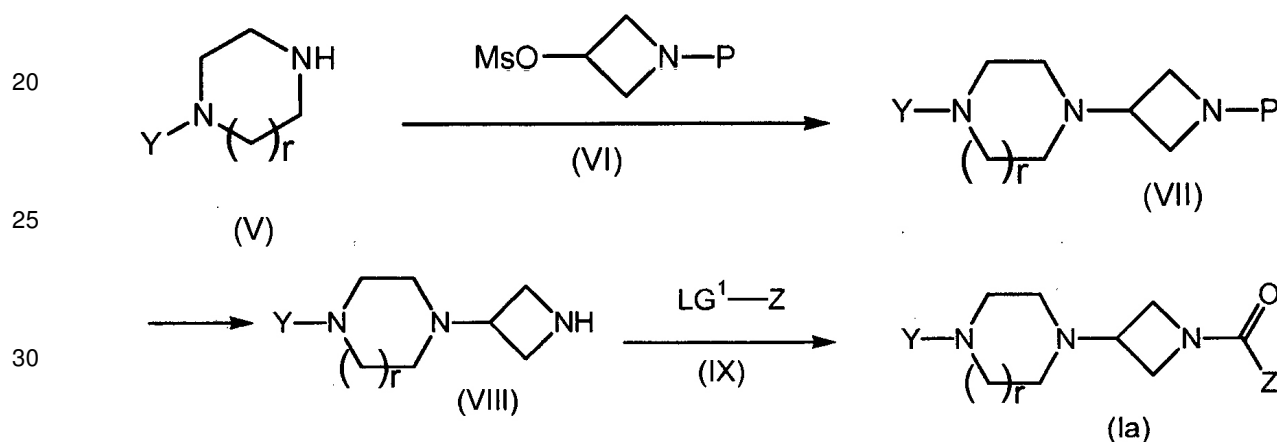
Un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento puede administrarse en cualquiera de las

anteriores composiciones y pautas de dosificación o por medio de aquellas composiciones y pautas de dosificación establecidas en la materia siempre que el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento se requiera para un sujeto en necesidad del mismo.

## 5 PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse según los procedimientos sintéticos generales descritos a continuación e ilustrados en los esquemas que siguen. Como los esquemas son una ilustración, la invención no debe interpretarse como limitante por las reacciones químicas específicas y condiciones específicas descritas en los esquemas y ejemplos. Los diversos materiales de partida usados en los esquemas están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante procedimientos perfectamente dentro de la habilidad de personas versadas en la materia. Las variables son como se definen en el presente documento y dentro de la habilidad de los expertos versados en la materia.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>2</sup> está ausente pueden prepararse según el procedimiento resumidamente explicado en el Esquema 1, a continuación.



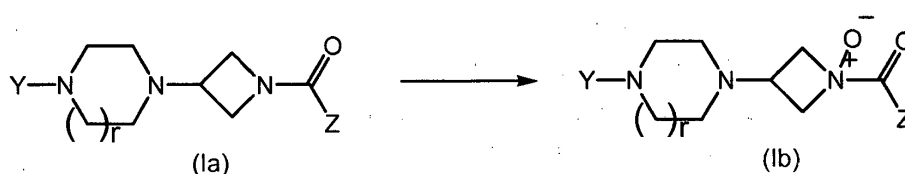
Esquema 1

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (V), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI) en el que P es un grupo protector adecuadamente seleccionado de nitrógeno tal como -CH(fenilo)<sub>2</sub>, bencilo, t-butilo, metilo y similares, preferentemente -CH(fenilo)<sub>2</sub>, un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos; en presencia de una base orgánica tal como DIPEA, TEA, piridina y similares; en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, THF, DCM y similares; preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 90 °C; dando el compuesto correspondiente de fórmula (VII).

El compuesto de fórmula (VII) se desprotege según procedimientos conocidos, dando el compuesto correspondiente de fórmula (VIII). Por ejemplo, si P es -CH(fenilo)<sub>2</sub>, el compuesto de fórmula (VII) se desprotege haciendo reaccionar con cloroformiato de 1-cloroetilo en un disolvente orgánico tal como diclorometano, y luego se somete a reflujo en un disolvente orgánico tal como metanol, dando el compuesto correspondiente de fórmula (VIII).

El compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IX) en el que LG<sup>1</sup> está seleccionado del grupo que consiste en -C(O)Cl y -C(O)OH y en el que LG<sup>1</sup> está unido en la posición de enlace deseada sobre el anillo de benceno de la porción benzocondensada del compuesto de fórmula (IX), un compuesto conocido o compuesto preparado mediante procedimientos conocidos, en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado tal como HATU, HBTU, DCC y similares; opcionalmente en presencia de una base orgánica adecuadamente seleccionada tal como DIPEA, TEA, piridina y similares; en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, DMF, DCM y similares; dando el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>2</sup> es oxido pueden prepararse según el procedimiento resumidamente explicado en el Esquema 2, a continuación.



Esquema 2

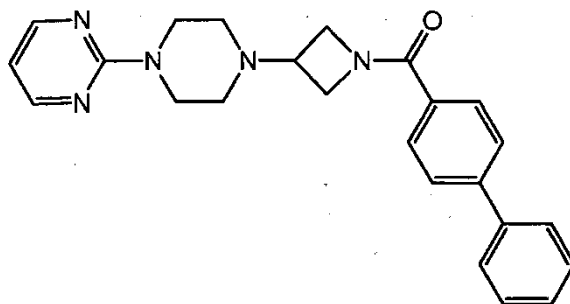
10 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido (y según sea necesario y/o deseable, adecuadamente protegido) de fórmula (la) se oxida dando el compuesto correspondiente de fórmula (lb). Más particularmente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (la) se hace reaccionar con un agente de oxidación adecuadamente seleccionado, tal como mCPBA, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y similares, en un disolvente tal como DCM, cloroformo, ácido acético y similares; preferentemente a temperatura aproximadamente ambiente; dando el compuesto correspondiente de fórmula (lb).

15 Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en el entendimiento de la invención, y no está previsto ni debe interpretarse que limiten de ningún modo la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a partir de aquí.

20 En los ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis se enumeran como que han sido aislados como un residuo. Se entenderá por un experto habitual en la materia que el término "residuo" no limita el estado físico en el que el producto se aisló y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y similares.

25 Ejemplo 1: Compuesto nº 12

Bifenil-4-il-[3-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-azetidín-1-il]-metanona



40 ETAPA A: 2-[4-(1-Benzhidril-azetidín-3-il)-piperazin-1-il]-pirimidina

45 A una disolución de 2-piperazin-1-il-pirimidina (2,48 g, 15,10 mmoles, Alfa) y éster 1-benzhidril-azetidín-3-ílico de ácido metanosulfónico (4 g, 12,6 mmoles, Oakwood) en CH<sub>3</sub>CN (40 ml) se añadió DIPEA (2,63 ml, 15,10 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se sometió entonces a reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó mediante evaporación y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso (2x) y luego se extrajo con HCl 1 N (2x). La fase acuosa se enfrió y entonces el pH se ajustó con NaOH 1 N. La mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo resultante se purificó por MPLC dando 2-[4-(1-benzhidril-azetidín-3-il)-piperazin-1-il]-pirimidina.

50 ETAPA B: 2-(4-Azetidín-3-il-piperazin-1-il)-pirimidina

55 A una disolución de 2-[4-(1-benzhidril-azetidín-3-il)-piperazin-1-il]-pirimidina (2,03 g, 5,27 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (1,704 ml, 15,79 mmoles) a 0 °C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 90 min y luego se añadió metanol (4 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 h, luego se enfrió. Se añadió éter dietílico (40 ml) a la mezcla resultante. El sólido se filtró y se secó dando 2-(4-azetidín-3-il-piperazin-1-il)-pirimidina, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

60 ETAPA C: Bifenil-4-il-[3-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-azetidín-1-il]-metanona

65 A una disolución de 2-(4-azetidín-3-il-piperazin-1-il)-pirimidina (0,172 g, 0,87 mmoles) y HATU (0,347 g, 0,913 mmoles) en DMF (4 ml) se añadió DIPEA (0,607 ml, 3,48 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se añadió ácido bifenil-4-carboxílico (0,87 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió H<sub>2</sub>O (8 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC dando bifenil-4-il-[3-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-azetidín-1-il]-metanona.

5 Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 1, anteriormente, y sustituyendo reactivos adecuadamente seleccionados y/o sustituidos, materiales de partida y procedimientos de purificación conocidos para aquellos expertos en la materia, se prepararon los siguientes compuestos de la presente invención:

Cmpd Nº	Propiedades Físicas Medidas del Nombre del Compuesto de la Muestra Preparada
10 1	N-Cyclohexyl-N-methyl-4-[[3-(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]azetidín-1-yl]carbonyl]aniline 1H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> CN) δ 8.12 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 8.01 (ddd, J = 1.9, 7.2, 9.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 3 H), 7.02 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.24-4.75 (m, 4 H), 4.00 (t, J = 5.1 Hz, 5 H), 3.53-3.73 (m, 1 H), 3.30 (m, 4 H), 3.01 (s, 3 H), 1.85 (d, J = 9.8 Hz, 4 H), 1.58-1.72 (m, 1 H), 1.24-1.59 (m, 4 H), 1.03-1.24 (m, 1 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 434.4 (calculado para C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> O, 431.56)
15 2	2-(4-{1-[(4-Pyrrolidin-1-yl)phenyl]carbonyl}azetidín-3-yl)piperazin-1-yl]pyrimidine 1H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32 (d, 2 H), 7.47 (d, 2 H), 6.65 (t, 1 H), 6.49 (d, 2 H), 4.25-4.64 (m, 4 H), 3.82-4.19 (m, 5 H), 3.16-3.32 (m, 8 H), 1.89-2.02 (m, 4 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 393.3 (calculado para C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O, 392.51)
20 3	1-(4-[[3-(4-Pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]azetidín-1-yl]carbonyl]phenyl)azepane 1H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> CN) δ 8.11 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.91-8.07 (m, 1 H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 7.02 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 4.47 (m, 4 H), 3.99 (d, J = 4.5 Hz, 5 H), 3.40-3.60 (m, 4 H), 3.31 (m, 4 H), 1.78 (m, 4 H), 1.52 (m, 4 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 420.3 (calculado para C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O, 419.57)
25 4	2-[4-(1-[[3-(Trifluoromethyl)biphenyl-4-yl]carbonyl]azetidín-3-yl)piperazin-1-yl]pyrimidine 1H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32 (d, 2 H), 7.78-7.91 (m, 2 H), 7.72 (s, 4 H), 7.51-7.67 (m, 2 H), 6.65 (t, 1 H), 4.51-4.72 (m, 2 H), 4.28-4.51 (m, 2 H), 3.92-4.18 (m, 5 H), 3.22-3.35 (m, 4 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 468.1 (calculado para C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O, 467.5)
30 5	2-(4-{1-[(4-Methoxybiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidín-3-yl)piperazin-1-yl]pyrimidine 1H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32 (d, 2 H), 7.63 (s, 4 H), 7.52 (d, 2 H), 6.93 (d, 2 H), 6.65 (t, 1 H), 4.50-4.71 (m, 2 H), 4.25-4.49 (m, 2 H), 3.95-4.20 (m, 5 H), 3.75 (s, 3 H), 3.22-3.37 (m, 4 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 430.2 (calculado para C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> , 429.53)
35 6	1-{1-[(4-Cyclohexylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}-4-(1,3-thiazol-2-yl)piperazine 1H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.21-7.41 (m, 3 H), 6.98 (d, J = 4.1 Hz, 1 H), 4.19-4.70 (m, 4 H), 3.91 (m, 1 H), 3.68-3.85 (m, 4 H), 3.16 (m, 4 H), 2.58 (m, 1 H), 1.68-1.96 (m, 5 H), 1.19-1.57 (m, 5 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 411.3 (calculado para C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S, 410.59)
40 7	N-(2-Iodobenzyl)-4-[[3-(4-pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]azetidín-1-yl]carbonyl]aniline 1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.45 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 7.87-7.92 (m, 1 H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.33-7.40 (m, 1 H), 7.27-7.33 (m, 1 H), 7.01-7.08 (m, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.62-4.77 (m, 2 H), 4.31-4.59 (m, 4 H), 4.26 (s, 2 H), 4.00-4.11 (m, 2 H), 3.57 (m, 1 H), 3.10-3.35 (m, 2 H), 2.88-3.10 (m, 2 H); MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 555.1
45 8	2-(4-{1-[(2'-Chlorobiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidín-3-yl)piperazin-1-yl]pyrimidine 1H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32 (d, 2 H), 7.67 (d, 2 H), 7.37-7.53 (m, 3 H), 7.121-7.36 (m, 3 H), 6.65 (t, 1 H), 4.54-4.72 (m, 2 H), 4.27-4.50 (m, 2 H), 3.90-4.21 (m, 5 H), 3.22-3.36 (m, 4 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 434.1 (calculado para C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>5</sub> O, 433.94)
50 8	2-(4-{1-[(4'-Fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidín-3-yl)piperazin-1-yl]pyrimidine

60

65

(continuada)

Cmpd Nº	Propiedades Físicas Medidas del Nombre del Compuesto de la Muestra Preparada
5 9	1H NMR (300 MHz, CD3OD) $\delta$ 8.32 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 7.53-7.70 (m, 6 H), 7.11 (t, 2 H), 6.65 (t, 1 H), 4.52-4.69 (m, 2 H), 4.28-4.47 (m, 2 H), 3.89-4.19 (m, 5 H), 3.21-3.36 (m, 4 H); LC/MS m/z (M+H+) 418.1 (calculado para C24H24N5O, 417.49)
10 10	2-Cyclohexyl-6-[[3-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)azetidín-1-yl]carbonyl]-1,3-benzoxazole 1H NMR (300 MHz, CDCl3): $\delta$ 8.31 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.64-7.73 (m, 1 H), 7.53-7.64 (m, 1 H), 6.51 (t, J = 4.7 Hz, 1 H), 4.05-4.42 (m, 4 H), 3.87 (t, J = 4.9 Hz, 4 H), 3.18-3.30 (m, 1 H), 2.92-3.06 (m, 1 H), 2.30-2.54 (m, 4 H), 2.10-2.24 (m, 2 H), 1.81-1.95 (m, 2 H), 1.67-1.81 (m, 2 H), 1.22-1.53 (m, 4 H); LC/MS m/z (M+H+) 447.3 (calculado para C25H30N6O2, 446.56)
15 11	2-(4-{1-[(3',4'-Dichlorobiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazin-1-yl)pyrimidine 1H NMR (300 MHz, CD3OD) $\delta$ 8.32 (d, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.69 (s, 4 H), 7.46-7.58 (m, 2 H), 6.65 (t, 1 H), 4.50-4.70 (m, 2 H), 4.25-4.48 (m, 2 H), 3.89-4.13 (m, 5 H), 3.19-3.37 (m, 4 H); LC/MS m/z (M+H+) 468.1 (calculado para C24H23Cl2N5O, 468.39)
20 12	2-{4-[1-(Biphenyl-4-ylcarbonyl)azetidín-3-yl]piperazin-1-yl}pyrimidine 1H NMR (300 MHz, CD3CN) $\delta$ 8.31 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 7.54-7.73 (m, 6 H), 7.24-7.48 (m, 3 H), 6.62 (t, J = 4.7 Hz, 1 H), 4.19-4.69 (m, 4 H), 3.82-4.18 (m, 5 H), 2.84-3.42 (m, 4 H); LC/MS m/z (M+H+) 400.2 (calculado para C24H25N5O, 399.5)
25 13	2-(4-{1-[(4-Cyclohexylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazin-1-yl)pyrimidine 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ = 8.44 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.77 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.55 (m, 2 H), 4.25-4.32 (m, 2 H), 3.99-4.09 (m, 1 H), 3.65 (br. s., 4 H), 2.92-3.2 (br. s., 4 H), 2.52-2.62 (m, 1 H), 1.79 (dd, J = 3.1, 6.7 Hz, 4 H), 1.67-1.75 (m, 1 H), 1.40 (d, J = 10.5 Hz, 4 H), 1.17-1.31 (m, 1 H); MS m/z (M+H+) 406.3
30 14	2-Methyl-1-phenyl-5-[[3-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)azetidín-1-yl]carbonyl]-1H-benzimidazole 1H NMR (300 MHz, CD3OD) $\delta$ 8.31 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 8.05 (s, 1 H), 7.62-7.76 (m, 4 H), 7.49-7.62 (m, 2 H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.63 (t, J = 4.7 Hz, 1 H), 4.55-4.75 (m, 2 H), 4.35-4.53 (m, 2 H), 3.94-4.20 (m, 5 H), 3.24 (m, 4 H), 2.66 (s, 3 H); LC/MS m/z (M+H+) 454.2 (calculado para C26H27N7O, 453.55)
35 15	1-{1-[(4-Cyclohexylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}-4-pyridin-2-ylpiperazine 1H NMR (300 MHz, CD3CN) $\delta$ 8.02 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.82 (ddd, J = 1.9, 7.2, 9.0 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1 H); 6.86 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 4.12-4.54 (m, 4 H), 3.67-3.95 (m, 5 H), 3.11 (d, J = 1.9 Hz, 4 H), 2.50 (m, 1 H), 1.57-1.93 (m, 5 H), 1.02-1.49 (m, 5 H); LC/MS m/z (M+H+) 405.3 (calculado para C25H32N4O, 404.56)
40 16	1-(1-Methylethyl)-5-[[3-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)azetidín-1-yl]carbonyl]-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole 1H NMR (300 MHz, CD3OD) $\delta$ 8.32 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 6.65 (t, 1 H), 4.92 (m, 1 H), 4.52-4.73 (m, 2 H), 4.28-4.52 (m, 2 H), 3.83-4.21 (m, 5 H), 3.23-3.39 (m, 4 H), 1.64 (d, 6 H); LC/MS m/z (M+H+) 474.3 (calculado para C23H26F3N7O, 473.51)
45 17	1-Cyclohexyl-2-methyl-5-[[3-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)azetidín-1-yl]carbonyl]-1H-benzimidazole 1H NMR (300 MHz, CD3OD) $\delta$ 8.31 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.64 (t, J = 4.9 Hz, 1 H), 4.33-4.72 (m, 4 H), 3.89-4.19 (m, 5 H), 3.21-3.37 (m, 4 H), 2.85 (s, 3 H), 2.11-2.35 (m, 2 H), 1.86-2.06 (m, 4 H), 1.68-1.82 (m, 1 H), 1.25-1.65 (m, 4 H); LC/MS m/z (M+H+) 460.4 (calculado para C26H33N7O, 459.6)
50 18	N-Methyl-N-phenyl-4-[[3-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)azetidín-1-yl]carbonyl]aniline 1H NMR (300 MHz, CD3CN) $\delta$ 8.01 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.86 (ddd, J = 1.9, 7.2, 9.0 Hz, 1 H), 7.25-7.47 (m, 4 H), 7.00-7.19 (m, 4 H), 6.89 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 4.18-4.55 (m, 4H), 3.74-3.94 (m, 5 H), 3.23 (s, 3H), 3.09-3.20 (m, 4 H); LC/MS m/z (M+H+) 428.3
55 19	2-(4-{1-[(4'-Iodobiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazin-1-yl)pyrimidine 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ = 8.45 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.77 (q, J = 8.5 Hz, 4 H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 4.59-4.69 (m, 2 H), 4.50-4.59 (m, 2 H), 4.25-4.36 (m, 3 H), 3.94-4.16 (m, 2 H), 3.17-3.41 (m, 2 H), 2.98 (br. s., 2 H); MS m/z (M+H+) 526.1

(continuada)

Cmpd Nº	Propiedades Físicas Medidas del Nombre del Compuesto de la Muestra Preparada
5 20	2-(4-{1-[(4-Phenoxyphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazín-1-yl)pyrimidín 1H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> CN) δ 8.31 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.34 (t, 2 H), 7.13 (t, 1 H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.62 (t, J = 4.9 Hz, 1 H), 3.75-4.72 (m, 9 H), 3.12 (m, 4 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 416.2 (calculado para C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> , 415.5)
10 21	2-(4-{1-[(4-Cyclohexylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazín-1-yl)pyridín-3-carbonitril 1H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.46 (dd, = 1.9, 4.9 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J = 1.9, 7.9 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.06 (dd, J = 4.9, 7.5 Hz, 1 H), 4.57-4.78 (m, 2 H), 4.34-4.56 (m, 2 H), 4.22 (m, 1 H), 3.93 (m, 4 H), 3.44 (m, 4 H), 2.58 (m, 1 H), 1.69-1.96 (m, 5 H), 1.19-1.58 (m, 5 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 430.2 (calculado para C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O, 429.57)
15 22	N-[(5-Iodofuran-2-yl)methyl]-4-[[3-(4-pyrimidín-2-ylpiperazín-1-yl)azetidín-1-yl]carbonyl]anilín 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.36-8.43 (m, 2 H), 7.44-7.53 (m, 2 H), 6.63-6.77 (m, 3 H), 6.43-6.51 (m, 1 H), 6.14-6.21 (m, 1 H), 4.39-4.76 (m, 6 H), 4.37 (s, 2 H), 3.89-4.29 (m, 5 H), 2.74 (br. s., 2 H); MS m/z (M+H <sup>+</sup> )
20 23	2-(4-{1-[(Biphenyl-4-yl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazín-1-yl)pyridín-3-carbonitril 1H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.46 (dd, 1 H), 8.04 (dd, 1 H), 7.76 (s, 4 H), 7.62-7.72 (m, 2 H), 7.31-7.55 (m, 3 H), 7.06 (dd, 1 H), 4.35-4.80 (m, 4 H), 4.20 (m, 1 H), 3.81-4.04 (m, 4 H), 3.35-3.51 (m, 4 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 424.2 (calculado para C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O, 423.52)
25 24	2-(4-{1-[(4-Benzylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazín-1-yl)pyrimidín 1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8.44 (d, J = 4.6 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.30 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 1.7 Hz, 2 H), 7.17-7.23 (m, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 4.53-4.65 (m, 2 H), 4.43-4.53 (m, 2 H), 4.27-4.31 (m, 1 H), 4.04-4.14 (br. s., 4 H), 4.01 (s, 2 H), 2.80-3.13 (m, 4 H); MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 414.3
30 25	2-[4-(1-[[4-(1H-Pyrrol-1-yl)phenyl]carbonyl]azetidín-3-yl)piperazín-1-yl]pyrimidín 1H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.32 (d, 2 H), 7.68 (d, 2 H), 7.53 (d, 2 H), 7.20 (t, 2 H), 6.65 (t, 1 H), 6.23 (t, 2 H), 4.51-4.72 (m, 2 H), 4.24-4.48 (m, 2 H), 3.93-4.19 (m, 5 H), 3.22-3.18 (m, 4 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 389.2 (calculado para C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O, 388.48)
35 26	2-(4-{1-[(2-Fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazín-1-yl)pyrimidín 1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.45 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.57-7.62 (m, 3 H), 7.49-7.57 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.77 (t, J = 4.6 Hz, 1 H), 4.58-4.73 (m, 2 H), 4.34 (br. s., 2 H), 4.01-3.83 (br. s., 5 H), 2.89-3.35 (m, 4 H); MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 418.3
40 27	N-(4-[[3-(4-Pyridín-2-ylpiperazín-1-yl)azetidín-1-yl]carbonyl]phenyl)ciclohexanecarboxamíd 1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10.08 (s, 1 H), 8.09-8.20 (m, 1 H), 7.69-7.75 (m, 3 H), 7.64-7.69 (m, 1 H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 3 H), 6.98-7.06 (m, 1 H), 6.75-6.81 (m, 1 H), 4.57-4.66 (m, 2 H), 4.49-4.57 (m, 2 H), 4.04-4.13 (m, 1 H), 3.4-2.8 (br. s., 8 H), 2.29-2.40 (m, 1 H), 1.78 (br. s., 4 H), 1.61-1.69 (m, 1 H), 1.34-1.46 (m, 2 H), 1.12-1.34 (m, 3 H); MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 448.3
45 28	N,N-Dimetil-4-[[3-(4-pyrimidín-2-ylpiperazín-1-yl)azetidín-1-yl]carbonyl]anilín 1H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.44 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 6.72-6.88 (m, 3 H), 4.35-4.82 (m, 4 H), 3.95-4.29 (m, 5 H), 3.34-3.47 (m, 4 H), 3.06 (s, 6 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 367.2 (calculado para C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> O, 366.47)
50 29	1-Pyridín-2-yl-4-{1-[3-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalén-2-yl)propanoil]azetidín-3-yl}piperazín 1H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> CN) δ 8.01 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.89 (ddd, J = 1.9, 7.2, 9.0 Hz, 1 H), 7.05-7.21 (m, 3 H), 6.80-6.96 (m, 2 H), 4.32 (dd, 1 H), 3.96-4.24 (m, 3 H), 3.87 (t, J = 5.1 Hz, 4 H), 3.65-3.81 (m, 1 H), 3.13 (m, 4 H), 2.66 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 2.27 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 1.58 (s, 4 H), 1.15 (d, 12 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 461.4 (calculado para C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O, 460.67)
60	1-{1-[(4-Benzilphenil)carbonyl]azetidín-3-yl}-4-pyridín-2-ylpiperazín

65



(continuada)

Cmpd Nº	Propiedades Físicas Medidas del Nombre del Compuesto de la Muestra Preparada
5 30	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8.12-8.17 (m, 1 H), 7.63-7.70 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.27 (s, 2 H), 7.17-7.23 (m, 1 H), 6.99-7.06 (m, 1 H), 6.75-6.81 (m, 1 H), 4.54-4.63 (m, 2 H), 4.43-4.53 (m, 2 H), 4.19-4.34 (m, 4 H), 4.03-4.12 (m, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 3.01-3.19 (m, 4 H); MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 413.3
10 31	1-Propyl-5-[[3-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)azetidín-1-yl]carbonyl]-1H-indole <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> CN) δ 8.02 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.72-7.88 (m, 2 H), 7.35 (s, 2 H), 7.22 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.85 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 6.45 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 4.16-4.59 (m, 4 H), 4.04 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.71-3.92 (m, 5 H), 3.13 (m, 4 H), 1.61-1.81 (m, 2 H), 0.78 (t, 3 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 404.2 (calculado para C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O, 403.53)
15 32	2-(4-{1-[(4-Cyclohexylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazin-1-yl)-1,3,5-triazine <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.64 (s, 2 H), 7.60 (d, 2 H), 7.35 (d, 2 H), 4.25-4.69 (m, 4 H), 4.07-4.25 (m, 4 H), 3.97 (m, 1 H), 3.09-3.26 (m, 4 H), 2.59 (m, 1 H), 1.69-1.97 (m, 5 H), 1.17-1.60 (m, 5 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 407.3(calculado para C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> O, 406.54)
20 33	3-(4-{1-[(4-Cyclohexylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazin-1-yl)-1,2-benzisoxazole <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.89 (d, 1 H), 7.49-7.66 (m, 4 H), 7.29-7.41 (m, 3 H), 4.29-4.76 (m, 4 H), 4.16 (m, 1 H), 3.74-3.91 (m, 4 H), 3.36-3.50 (m, 4 H), 2.59 (m, 1 H), 1.69-1.94 (m, 5 H), 1.21-1.58 (m, 5 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 445.2 (calculado para C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> , 444.58)
25 34	1-{1-[(4-Cyclohexylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}-4-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]piperazine <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.59 (d, 2 H), 7.34 (d, 2 H), 4.15-4.66 (m, 4 H), 3.75-3.95 (m, 5 H), 2.97-3.19 (m, 4 H), 2.58 (m, 1 H), 1.68-1.95 (m, 5 H), 1.19-1.58(m, 5 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 480.1 (calculado para C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> F <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> , 479.57)
30 35	1-{1-[(4-Butylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}-4-pyridin-2-ylpiperazine <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> CN) δ 8.15 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.95 (ddd, J = 1.9, 7.2, 9.0 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.98 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.24-4.73 (m, 4 H), 3.81-4.06 (m, 5 H), 3.25 (d, J = 3.8 Hz, 4 H), 2.68 (t, 2 H), 1.51-1.71 (m, 2 H), 1.22-1.47 (m, 2 H), 0.79-1.05 (m, 3 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 379.4 (calculado para C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O, 378.52)
35 36	1-[1-(Biphenyl-4-ylcarbonyl)azetidín-3-yl]-4-(1,3-thiazol-2-yl)piperazine <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.76 (s, 4 H), 7.60-7.71 (m, 2H), 7.33-7.53 (m, 3 H), 7.29 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 4.59-4.71 (m, 1 H), 4.37-4.59 (m, 2 H), 4.23-4.36 (m, 1H), 3.88 (m, 1 H), 3.68-3.82 (m, 4 H), 2.98-3.20 (m, 4 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 405.1 (calculado para C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> , 404.54)
40 37	N,N-Diethyl-4-[[3-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)azetidín-1-yl]carbonyl]aniline <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7.95-8.13 (m, 2 H), 7.63-7.74 (d, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 6.98-7.16 (m, 3 H), 4.24-4.74 (m, 4 H), 3.84-4.04 (m, 5 H), 3.47-3.62 (q, 4 H), 3.18 (m, 4 H), 1.16 (t, 6 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 394.4 (calculado para C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O, 393.54)
45 38	2-(4-{1-[(3-Iodo-4-methoxyphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazin-1-yl)pyrimidine <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.45 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.77 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.57-4.64 (m, 2 H), 4.52 (br. s., 2 H), 4.23-4.31 (m, 5 H), 4.02-4.09 (m, 4 H); MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 480.2
50 39	1-(1-[[5-(4-Chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl]carbonyl]azetidín-3-yl)-4-pyridin-2-ylpiperazine <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> CN) δ 8.02 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.76 (td, 1H), 7.50 (t, 1 H), 7.23-7.37 (m, 4 H), 7.02-7.13 (m, 2 H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.12-4.32 (m, 2 H), 3.80 (t, J = 5.3 Hz, 5 H), 3.08 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H); LC/MS m/z (M+H <sup>+</sup> ) 581.1/583.1 (calculado para C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>6</sub> O, 581.94)
55 60	N-(Cyclohexylmethyl)-N-methyl-4-[3-oxo-3-[3-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)azetidín-1-yl]propyl] aniline

65

(continuada)

Cmpd Nº	Propiedades Físicas Medidas del Nombre del Compuesto de la Muestra Preparada
5 40	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> CN) δ 8.15 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.99 (ddd, J = 1.9, 7.2, 9.0 Hz, 1 H), 7.33-7.45 (m, 4 H), 7.21 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.01 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.48 (dd, J = 4.7, 9.6 Hz, 1 H), 4.33 (t, 1 H), 4.08-4.26 (m, 2 H), 3.79-4.07 (m, 5 H), 3.19-3.43 (m, 6 H), 3.15 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.43 (t, J = 7.7 Hz, 2 H), 1.48-1.75 (m, 5 H), 1.27-1.47 (m, 1 H), 0.85-1.22 (m, 5 H); LC/MS m/z (M+H+) 476.4
10 41	1-Pyridin-2-yl-4-{1-[(2E)-3-{4-[(trifluoromethyl)sulfanyl]phenyl}prop-2-enoyl]azetidín-3-yl}piperazine <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CD <sub>3</sub> CN) δ 8.15 (d, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.96 (ddd, J = 1.9, 7.2, 9.0 Hz, 1 H), 7.73 (s, 4 H), 7.56 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 6.99 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 4.52-4.70 (m, 2 H), 4.20-4.39 (m, 2 H), 3.88-4.07 (m, 5 H), 3.16-3.37 (m, 4 H); LC/MS m/z (M+H+) 449.2 (calculado para C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> , 448.51)
15 42	1-[1-(Biphenyl-4-ylcarbonyl)azetidín-3-yl]-4-pyridin-2-ylpiperazine MS m/z (M+H+) 399.3
20 43	2-(4-{1-[(4-Chloro-3-iodophenyl)carbonyl]azetidín-3-yl} piperazin-1-yl)pyrimidine MS m/z (M+H+) 484.1
25 44	1-(1-{[4-(1,1-Dimethylpropyl)phenyl]carbonyl}azetidín-3-yl)-4-pyridin-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 393.3
25 45	1-{1-[(4-Phenoxyphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}-4-pyridin-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 415.2
30 46	2-[4-(1-{[4-(1H-Pyrazol-1-yl)phenyl]carbonyl} azetidín-3-yl)piperazin-1-yl]pyrimidine LC/MS m/z (M+H+) 390.1
35 47	1-(1-{[3-Phenoxyphenyl]carbonyl}azetidín-3-yl)-4-pyridin-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 415.2
35 48	2-(4-{1-[(3-Iodo-4-methylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazin-1-yl)pyrimidine MS m/z (M+H+) 464.2
40 49	2-Phenyl-5-{[3-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)azetidín-1-yl]carbonyl}-1H-benzimidazole LC/MS m/z (M+H+) 439.3
40 50	2-(4-{1-[(4-Iodo-3-methylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazin-1-yl)pyrimidine MS m/z (M+H+) 464.2
45 51	2-(4-{1-[3-(4-Iodophenyl)propanoyl]azetidín-3-yl}piperazin-1-yl)pyrimidine LC/MS m/z (M+H+) 478.0
45 52	1-{1-[(4'-Fluorobiphenyl-3-yl)carbonyl]azetidín-3-yl}-4-pyridin-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 417.3
50 53	2-(4-{1-[(4-Iodophenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazin-1-yl)pyrimidine MS m/z (M+H+) 450.1
50 54	1-{1-[(4-Pentylcyclohexyl)carbonyl]azetidín-3-yl}-4-pyridin-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 399.3
55 55	1-{1-[3-(4-tert-Butylphenyl)propanoyl]azetidín-3-yl}-4-pyridin-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 407.3
60 56	1-(5-Chloropyridin-2-yl)-4-{1-[(4-cyclohexylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazine LC/MS m/z (M+H+) 439.2
60 57	1-{1-[(6-Methoxynaphth-2-yl)carbonyl]azetidín-3-yl}-4-pyridin-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 403.2
65 58	1-(1-{[2-(Benzyloxy)phenyl]carbonyl}azetidín-3-yl)-4-pyridin-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 429.3

(continuada)

Cmpd Nº	Propiedades Físicas Medidas del Nombre del Compuesto de la Muestra Preparada
5 59	2-[[3-(4-Pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]azetidín-1-yl]carbonyl]-9H-fluoren-9-one LC/MS m/z (M+H+) 425.2
10 60	1-1-[(2-Fluorobiphenyl-4-yl)carbonyl]azetidín-3-yl]-4-pyridin-2-ylpiperazine MS m/z (M+H+) 417.3
61	1-(1-[[4-Phenyl-5-(trifluoromethyl)thiophen-2-yl]carbonyl]azetidín-3-yl)-4-pyridin-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 473.2
15 62	5-(Benzyloxy)-2-[[3-(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]azetidín-1-yl]carbonyl]-1H-indole LC/MS m/z (M+H+) 468.3
63	1-Cyclohexyl-5-[(1E)-3-oxo-3-[3-(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]azetidín-1-yl]prop-1-en-1-yl]-2,3-dihydro-1H-indole LC/MS m/z (M+H+) 472.4
20 64	2-(4-{1-[3-(3-Iodophenyl)propanoyl]azetidín-3-yl} piperazin-1-yl)pyrimidine MS m/z (M+H+) 478.2
25 65	1-(1-[(2E)-3-[4-(1-Methylethyl)phenyl]prop-2-enoyl]azetidín-3-yl)-4-pyridin-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 391.4
66	2-(4-{1-[(4-Cyclohexylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazin-1-yl)-1,3-benzoxazole LC/MS m/z (M+H+) 445.4
30 67	1-[1-(Biphenyl-3-ylcarbonyl)azetidín-3-yl]-4-pyridin-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 399.3
35 68	1-(1-[[5-(4-Chlorophenyl)-1-(3,4-dichlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]carbonyl]azetidín-3-yl)-4-pyridin-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 567.2/569.1
69	2-[4-[1-(Biphenyl-4-ylcarbonyl)azetidín-3-yl]-4-oxidopiperazin-1-yl]pyrimidine MS m/z (M+H+) 416.2
40 70	1-1-[(1,5-Diphenyl-1H-pyrazol-3-yl)carbonyl]azetidín-3-yl]-4-pyridin-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 465.3
45 71	2-[4-(1-[[4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl]carbonyl]azetidín-3-yl)piperazin-1-yl]pyrimidine LC/MS m/z (M+H+) 390.1
72	4-[5-(4-Chlorophenyl)-3-[[3-(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]azetidín-1-yl]carbonyl]-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide LC/MS m/z (M+H+) 578.3/580.2
50 73	1-[(2E)-3-Biphenyl-4-ylprop-2-enoyl]azetidín-3-yl]-4-pyridin-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 425.2
74	Phenyl(4-[[3-(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]azetidín-1-yl]carbonyl)phenyl)methanone LC/MS m/z (M+H+) 427.4
75	1-(3-Chloropyridin-2-yl)-4-{1-[(4-cyclohexylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazine LC/MS m/z (M+H+) 439.2
60 75	1-1-[(4-Cyclohexylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl]-4-(4-methylpyridin-2-yl)piperazine LC/MS m/z (M+H+) 419.2
76	2-(4-[[3-(4-Pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]azetidín-1-yl]carbonyl]phenyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione LC/MS m/z (M+H+) 468.3
65 77	1-(5-Bromopyridin-2-yl)-4-{1-[(4-cyclohexylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazine LC/MS m/z (M+H+) 483.1/485.2

(continuada)

Cmpd Nº	Propiedades Físicas Medidas del Nombre del Compuesto de la Muestra Preparada
5 78	1-{1-[(4-tert-Butylcyclohexyl)carbonyl]azetidín-3-yl}-4-pyridín-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 385.4
10 80	1-Pyridín-2-yl-4-[1-({5-[3-(trifluoromethyl)phenyl]furan-2-yl}carbonyl)azetidín-3-yl]piperazine LC/MS m/z (M+H+) 457.4
81	2-(3-{{3-(4-Pyridín-2-ylpiperazín-1-yl)azetidín-1-yl}carbonyl}phenyl)-2,3-dihydro-1H-isoindole LC/MS m/z (M+H+) 440.2
15 82	1-{1-[(4-Cyclohexylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}-4-[3-(trifluoromethyl)pyridín-2-yl]piperazine LC/MS m/z (M+H+) 473.2
84	1-(1-{{5-(4-Methylphenyl)furan-2-yl}carbonyl}azetidín-3-yl)-4-pyridín-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 403.4
20 85	1-[1-(Biphenyl-4-ylcarbonyl)azetidín-3-yl]-4-(5-bromopyridín-2-yl)piperazine LC/MS m/z (M+H+) 477.1/479.1
25 86	Phenyl(3-{{3-(4-pyridín-2-ylpiperazín-1-yl)azetidín-1-yl}carbonyl}phenyl)methanone LC/MS m/z (M+H+) 427.4
87	1-Pyridín-2-yl-4-[1-(4-pyrrolidín-1-yl-phenyl)-azetidín-3-yl]-[1,4]diazepane MS m/z (M+H+) 407.2
30 88	1-[1-(Biphenyl-4-ylacetyl)azetidín-3-yl]-4-pyridín-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 413.3
89	1-[1-(Biphenyl-4-ylcarbonyl)azetidín-3-yl]-4-(2-methoxyphenyl)piperazine LC/MS m/z (M+H+) 428.3
35 90	2-{4-[1-(Biphenyl-4-ylcarbonyl)azetidín-3-yl]piperazín-1-yl}-1,3-benzoxazole LC/MS m/z (M+H+) 439.2
40 91	1-[1-(Biphenyl-4-ylcarbonyl)azetidín-3-yl]-4-[2-(methylsulfonyl)phenyl]piperazine LC/MS m/z (M+H+) 444.1
92	1-(1-{{5-(4-Methoxyphenyl)furan-2-yl}carbonyl}azetidín-3-yl)-4-pyridín-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 419.2
45 93	6-(4-{1-[(4-Cyclohexylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazín-1-yl)pyridine-3-carbonitrile LC/MS m/z (M+H+) 430.2
94	2-(4-{1-[(4-Nitrophenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazín-1-yl)pyrimidine MS m/z (M+H+) 369.2
50 95	1-Pyridín-2-yl-4-(1-{{(2E)-3-[3-(trifluoromethyl)phenyl]prop-2-enoyl}azetidín-3-yl}piperazine LC/MS m/z (M+H+) 417.2
96	1-[1-(9H-Fluoren-1-ylcarbonyl)azetidín-3-yl]-4-pyridín-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 411.3
55 97	6-{{3-(4-Pyridín-2-ylpiperazín-1-yl)azetidín-1-yl}carbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroquinoline LC/MS m/z (M+H+) 378.3
60 98	1-{1-[(4-Cyclohexylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}-4-(3-iodopyridín-2-yl)piperazine MS m/z (M+H+) 531.2
99	1-{1-[(5-Phenylfuran-2-yl)carbonyl]azetidín-3-yl}-4-pyridín-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 398.2
65 100	1-{1-[(4-Cyclohexylphenyl)carbonyl]azetidín-3-yl}-4-(3-methylpyridín-2-yl)piperazine LC/MS m/z (M+H+) 419.2

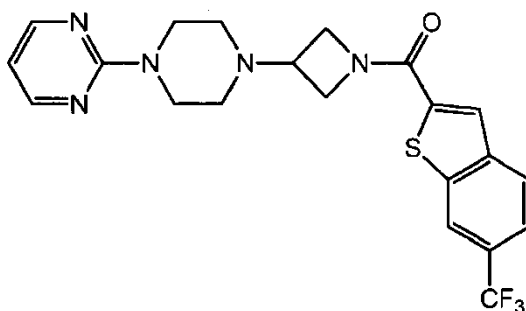
(continuada)

Cmpd Nº	Propiedades Físicas Medidas del Nombre del Compuesto de la Muestra Preparada
5 101	1-[1-(Biphenyl-4-ylcarbonyl)azetidín-3-yl]-4-[3-(trifluorometil)piridin-2-yl]piperazina LC/MS m/z (M+H+) 467.3
10 102	1-[1-(Biphenyl-4-ylcarbonyl)azetidín-3-yl]-4-(4-metilpiridin-2-yl)piperazina LC/MS m/z (M+H+) 413.3
103	1-[1-(2,3-Difenilpropanoil)azetidín-3-yl]-4-piridin-2-ylpiperazina LC/MS m/z (M+H+) 427.4
15 104	2-(4-{1-[(4-Ciclohexilfenil)carbonyl]azetidín-3-yl}piperazin-1-yl)-1,3-benzotiazol LC/MS m/z (M+H+) 461.2
105	1-[1-(Biphenyl-4-ylcarbonyl)azetidín-3-yl]-4-(2-nitrofenil)piperazina LC/MS m/z (M+H+) 443.2
20 106	2-(4-[1-(Biphenyl-4-ylcarbonyl)azetidín-3-yl]piperazin-1-yl)-1,3-benzotiazol LC/MS m/z (M+H+) 455.1
25 107	1-[1-[(1-Fenil-1H-pirazol-4-yl)carbonyl]azetidín-3-yl]-4-piridin-2-ylpiperazina MS m/z (M+H+) 389.3
108	1-(1-[[2-Fenil-5-(trifluorometil)-1,3-oxazol-4-yl]carbonyl]azetidín-3-yl)-4-piridin-2-ylpiperazina LC/MS m/z (M+H+) 458.3
30 109	1-[1-[(3-Fenoxifenil)acetil]azetidín-3-yl]-4-piridin-2-ylpiperazina LC/MS m/z (M+H+) 429.3
110	1-[1-(4-Benzil-fenil)-azetidín-3-yl]-4-pirimidin-2-yl-[1,4]diazepan MS m/z (M+H+) 428.2
35 111	2-[4-(1-[[4-(Benxiloxi)fenil]carbonyl azetidín-3-yl]piperazin-1-yl]pirimidin 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ = 8.44 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.44-7.49 (m, 2 H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.32-7.38 (m, 1 H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.76 (s, 1H), 5.19 (s, 2 H), 4.54-4.64 (m, 2 H), 4.45-4.54 (m, 2 H), 4.19-4.29 (m, 1 H), 3.93-4.10 (m, 4 H), 2.99 (br. s., 4 H); MS m/z (M+H+) 430.3
40 112	1-(1-[[4-(Benxiloxi)fenil]carbonyl]azetidín-3-yl)-4-piridin-2-ylpiperazina 1H NMR (300 MHz, CD3CN) $\delta$ 8.01 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.80 (ddd, J = 1.9, 7.2, 9.0 Hz, 1 H), 7.44-7.56 (m, 2 H), 7.20-7.43 (m, 5 H), 7.02 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 6.85 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.06 (s, 2 H), 4.11-4.58 (m, 4 H), 3.72-3.91 (m, 5 H), 3.08 (m, 4 H); LC/MS m/z (M+H+) 429.3 (calculated for C26H28N4O2, 428.54)
45 113	1-[1-[(2E)-3-(3-Etoxi)fenil]prop-2-enil]azetidín-3-yl}-4-piridin-2-ylpiperazina LC/MS m/z (M+H+) 393.3
50 114	1-[1-[(4-Benzil)fenil]carbonyl]azetidín-3-yl]-4-(3-iodopiridin-2-yl)piperazina MS m/z (M+H+) 539.2
115	6-[[3-(4-Piridin-2-ylpiperazin-1-yl)azetidín-1-yl]carbonyl]quinolin LC/MS m/z (M+H+) 374.2
55 116	2-[[3-(4-Piridin-2-ylpiperazin-1-yl)azetidín-1-yl]carbonyl]quinolin LC/MS m/z (M+H+) 374.2
117	1-[1-[(3-Metil-1-benzofuran-2-yl)carbonyl]azetidín-3-yl]-4-piridin-2-ylpiperazina LC/MS m/z (M+H+) 377.2
60 118	1-(1-[[4-(Benxiloxi)fenil]carbonyl]azetidín-3-yl)-4-(3-iodopiridin-2-yl)piperazina MS m/z (M+H+) 555.2
119	1-[1-[(5-Butil)piridin-2-yl]carbonyl]azetidín-3-yl]-4-piridin-2-ylpiperazina LC/MS m/z (M+H+) 380.2
65	4-(Benxiloxi)-2-[[3-(4-piridin-2-ylpiperazin-1-yl)azetidín-1-yl]carbonyl]-1H-indol

(continuada)

Cmpd Nº	Propiedades Físicas Medidas del Nombre del Compuesto de la Muestra Preparada
5 120	LC/MS m/z (M+H+) 468.3
121	5-[[3-(4-Pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]azetidín-1-yl]carbonyl]-1H-indole LC/MS m/z (M+H+) 362.3
10 122	tert-Butyl 4-(4-[[3-(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]azetidín-1-yl]carbonyl)phenyl)piperidín-1-carboxylate LC/MS m/z (M+H+) 506.4
123	1-(1-[[5-(Phenylethynyl)furan-2-yl]carbonyl]azetidín-3-yl)-4-pyridin-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 413.3
15 124	4-{4-[3-(4-Pyridin-2-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-azetidín-1-yl]-phenoxy}-piperidín-1-carboxylic acid tert-butyl ester MS m/z(M+H+) 522.3
20 125	1-Pyridin-2-yl-4-[1-(1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-ylcarbonyl)azetidín-3-yl]piperazine LC/MS m/z (M+H+) 377.2
126	1-{1-[(2R)-2-(2-Fluorobiphenyl-4-yl)propanoyl]azetidín-3-yl}-4-pyridin-2-ylpiperazine MS m/z (M+H+) 445.3
25 128	1-{1-[(4-Pentylbicyclo[2.2.2]oct-1-yl)carbonyl]azetidín-3-yl}-4-pyridin-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 425.4
129	1-(1-[[5-(3,5-Dichlorophenoxy)furan-2-yl]carbonyl]azetidín-3-yl)-4-pyridin-2-ylpiperazine LC/MS m/z (M+H+) 473.1/475.2
30 130	3-[[3-(4-Pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]azetidín-1-yl]carbonyl]-9H-xanthen-9-one MS m/z (M+H+) 441.3
35 131	2-(3-{4-[(4-Benzylphenyl)carbonyl]piperazin-1-yl}azetidín-1-yl)pyrimidín MS m/z (M+H+) 414.2
132	1-Phenyl-6-[[3-(4-phenylpiperazin-1-yl)azetidín-1-yl]carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolín LC/MS m/z (M+H+) 453.2
40 133	6-[[3-(4-[4-(Trifluorometil)phenyl]piperazin-1-yl)azetidín-1-yl]carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolín LC/MS m/z (M+H+) 445.2
134	1-[4-(Trifluorometil)phenyl]-6-[[3-(4-[4-(trifluorometil)phenyl]piperazin-1-yl)azetidín-1-yl]carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolín LC/MS m/z (M+H+) 589.0
45 135	1-[3-(Trifluorometil)phenyl]-6-[[3-(4-[3-(trifluorometil)phenyl]piperazin-1-yl)azetidín-1-yl]carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolín LC/MS m/z (M+H+) 489.0

**Ejemplo 2: Compuesto nº 139****(6-Trifluorometil-benzo[b]tien-2-il)-[3-(4-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-azetidín-1-il]-metanona**



ETAPA A: Éster *tert*-butílico del ácido 4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperazin-1-carboxílico

15 A una disolución de éster *tert*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (10 g, 53,69 mmoles) y piridina (8,7 ml, 107,57 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) se añadió gota a gota (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (10,5 ml, 75,54 mmoles) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. Entonces se añadió HCl 2 N (60 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y luego se concentró. El residuo resultante, el compuesto del título, se usó en la siguiente reacción sin más purificación. EM *m/z* (MH<sup>+</sup>-Boc) 183,1, (MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) 227,1; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,45-3,7 (m, 8H), 1,5 (s, 9H).

ETAPA B: 2,2,2-Trifluoro-1-piperazin-1-il-etanona

25 A una disolución del compuesto éster *tert*-butílico del ácido 4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperazin-1-carboxílico (15,15 g, 53,69 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) se añadió ácido trifluoroacético (18 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó mediante evaporación. Se añadió éter dietílico (100 ml) al residuo. El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a vacío. El residuo resultante, el compuesto del título, se usó en la siguiente reacción sin más purificación. EM *m/z* (M+H<sup>+</sup>) 183,1.

ETAPA C: 1-[4-(1-Benzhidril-azetidín-3-il)piperazin-1-il]-2,2,2-trifluoro-etanona

35 A una disolución de 2,2,2-trifluoro-1-piperazin-1-il-etanona (6 g, 32,94 mmoles) y metanosulfonato de 1-benzhidrilazetidín-3-ilo (12,5 g, 39,38 mmoles) en CH<sub>3</sub>CN (60 ml) se añadió DIPEA (12 ml, 68,89 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó mediante evaporación y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaHCO<sub>3</sub> ac. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. (2x) y luego se extrajo con HCl 1 N (2x). La fase acuosa se enfrió y entonces el pH se ajustó con NaOH 1 N hasta básico (pH=10). La mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El compuesto del título se purificó por cromatografía de fase inversa. EM *m/z* (M+H<sup>+</sup>) 404,2.

ETAPA D. 1-(4-Azetidin-3-il-piperazin-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona

45 A una disolución de 1-[4-(1-benzhidril-azetidín-3-il)-piperazin-1-il]-2,2,2-trifluoro-etanona (2,11 g, 5,23 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (2,0 ml, 18,35 mmoles) a 0 °C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 90 min y luego se añadió metanol (4 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 h. Tras enfriarse se añadió éter dietílico (50 ml) a la mezcla. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del título, que se usó en la siguiente reacción sin más purificación. EM *m/z* (M+H<sup>+</sup>) 238,1.

ETAPA E: Cloruro de 6-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carbonilo

50 Se añadió cloruro de oxalilo (2,29 mmoles, 0,20 ml) a una disolución de ácido 6-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (2,03 mmoles, 500 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml). Se añadió DMF (15 μl) y la mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La disolución resultante se concentró dando cloruro de 6-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carbonilo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

ETAPA F: 2,2,2-Trifluoro-1-(4-(1-(6-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carbonil)azetidín-3-il)piperazin-1-il)etanona

60 Una disolución de cloruro de 6-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carbonilo (2,03 mmoles, 537 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se añadió a una disolución de 1-(4-azetidín-3-il-piperazin-1-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (2,26 mmoles, 700 mg) y TEA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Tras el procesamiento y la extracción, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 3 % de metanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dando 2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-(6-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carbonil)azetidín-3-il)piperazin-1-il)etanona.

ETAPA G: (3-(Piperazin-1-il)azetidín-1-il)(6-(trifluorometil)benzo[b]tien-2-il)metanona

Una disolución de 2,2,2-trifluoro-1-(4-(1-(6-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carbonil)azetidín-3-il)piperazin-1-

il)etanona (1,12 mmoles, 520 mg) en 20 ml de metanol y TEA (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla resultante se concentró dando (3-(piperazin-1-il)azetidín-1-il)(6-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-2-il)metanona, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

5 ETAPA H: (3-(4-(Pirimidin-2-il)piperazin-1-il)azetidín-1-il)(6-(trifluorometil)benzo[b]tien-2-il)metanona (Compuesto nº 139)

10 Una mezcla de (3-(piperazin-1-il)azetidín-1-il)(6-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-2-il)metanona (0,14 mmoles, 50 mg), 2-bromopirimidina (0,23 mmoles, 37 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,34 mmoles, 47 mg) en THF (3 ml) y agua (1,5 ml) se sometió a reflujo durante 8 h. Tras el procesamiento y la extracción, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 3 % de metanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dando (3-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)azetidín-1-il)(6-(trifluorometil)benzo[b]tiofen-2-il)metanona como un sólido blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33 (d, J = 4,6 Hz, 2 H), 8,16 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,53 (t, J = 4,6 Hz, 1 H), 4,55 - 4,70 (m, 1 H), 4,40 - 4,55 (m, 1 H), 4,25 - 4,40 (m, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 3,89 (m, 4 H), 3,33 (m, 1 H), 2,49 (m, 4 H); EM/CL *m/z* (M+H<sup>+</sup>) 448 (calculada para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>OS, 448,1).

**Ejemplo 3 (ensayo *in vitro*): Ensayo de actividad enzimática de MGL**

20 Todos los ensayos basados en la velocidad se realizaron en microplacas de PCR de polipropileno de 384 pocillos negros (Abgene) en un volumen total de 30 µl. El sustrato butirato de 4-metilumbeliferilo (4MU-B; Sigma) y tanto enzima MGL mutante purificada (mut-MGLL 11-313 L179S L186S) como MGL natural purificado (wt-MGLL 6H-11-313) se diluyeron por separado en tampón PIPES 20 mM (pH = 7,0), que contenía NaCl 150 mM y 0,001 % de Tween 20. Los compuestos de fórmula (I) se dispensaron previamente (50 nl) en la placa de ensayo usando un Cartesian Hummingbird (Genomic Solutions, Ann Arbor, MI) antes de añadir 4MU-B (25 µl de disolución 1,2X a una concentración final de 10 µM) seguido de enzima (5 µl de una disolución 6X a una concentración final de 5 nM) para iniciar la reacción. Las concentraciones de compuesto finales oscilaron de 17 a 0,0003 µM. El cambio de fluorescencia debido a la escisión de 4MU-B se monitorizó con longitudes de onda de excitación y emisión de 335 y 440 nm, respectivamente, y una anchura de banda de 10 nm (Safire<sup>2</sup>, Tecan) a 37 °C durante 5 min.

30 Para determinar el porcentaje de inhibición, las velocidades iniciales se midieron en el intervalo en estado estacionario predeterminado (< 10 % de hidrólisis del sustrato). Se aplicó la siguiente ecuación para determinar el porcentaje de inhibición:

35 
$$\% \text{ de inhibición} = [(velocidad \text{ máxima} - velocidad \text{ inhibida}) \times 100] / velocidad \text{ máxima}$$

Los valores de CI<sub>50</sub> para los compuestos de fórmula (I) se determinaron usando Excel a partir de un ajuste de la ecuación a la representación de concentración-respuesta de la actividad fraccionaria en función de la concentración de inhibidor.

40 **Ejemplo 4 (ensayo *in vitro*): Ensayo ThermoFluor<sup>®</sup> de MGL**

45 El ensayo ThermoFluor (TF) es un ensayo de unión basado en placa de 384 pocillos que mide la estabilidad térmica de proteínas (Pantoliano, M. W., Petrella, E. C., Kwasnoski, J. D., Lobanov, V. S., Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, B. A., Lane, P. y Salemme, F. R., J Biomol Screen 2001, 6, 429-40; Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R. y Todd, M. J., Biochemistry 2005, 44, 5258-66). Los experimentos se llevaron a cabo usando instrumentos disponibles de Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC. El colorante de TF usado en todos los experimentos fue 1,8-ANS (Invitrogen: A-47). Las condiciones finales del ensayo de TF usadas para estudios de MGL fueron 0,07 mg/ml de MGL mutante purificada (mut-MGLL 11-313 L179S L186S), ANS 100 µM, NaCl 200 mM y 0,001 % de Tween-20 en PIPES 50 mM (pH = 7,0).

50 Las placas de compuesto de selección contuvieron disoluciones de compuesto en 100 % de DMSO en una única concentración. Para los estudios de concentración-respuesta de seguimiento, los compuestos se dispusieron en una placa previamente dispensada (Greiner Bio-one: 781280), en la que los compuestos se diluyeron en serie en 100 % de DMSO a través de 11 columnas dentro de una serie. Las columnas 12 y 24 se usaron como referencia de DMSO y no contuvieron compuesto. Para experimentos de concentración de compuesto-respuesta tanto individuales como múltiples, las alícuotas de compuesto (50 nl) se dispensaron previamente robóticamente directamente en microplacas de PCR de polipropileno de 384 pocillos negras (Abgene: TF-0384/k) usando el manipulador de líquidos Cartesian Hummingbird (Genomic Solutions, Ann Arbor, MI). Tras dispensar el compuesto se añadieron disoluciones de proteína y colorante para lograr el volumen de ensayo final de 3 µl. Las disoluciones de ensayo se revistieron con 1 µl de aceite de silicona (Fluka, tipo DC 200: 85411) para prevenir la evaporación.

60 Placas de ensayo con código de barras se cargaron robóticamente sobre un bloque térmico tipo PCR termostáticamente controlado y luego se calentaron de 40 a 90 °C a una velocidad de rampa de 1 °C/min para todos los experimentos. La fluorescencia se midió por iluminación continua con luz UV (Hamamatsu LC6), suministrada mediante fibra óptica y se filtró a través de un filtro paso banda (380-400 nm; corte > 6 DO). La emisión de



fluorescencia de la placa de 384 pocillos entera se detectó midiendo la intensidad de la luz usando una cámara CCD (Sensys, Roper Scientific) filtrada para detectar  $500 \pm 25$  nm, produciendo lecturas simultáneas e independientes de los 384 pocillos. Se recogió una única imagen con el tiempo de exposición de 20 s a cada temperatura, y la suma de la intensidad de píxeles en un área dada de la placa de ensayo se registró frente a la temperatura y se ajustó a ecuaciones patrón dando la  $T_m$  (Pantoliano, M. W., Petrella, E. C., Kwasnoski, J. D., Lobanov, V. S., Myslik, J., Graf, E., Carver, T., Asel, E., Springer, B. A., Lane, P. y Salemme, F. R., J Biomol Screen 2001, 6, 429-40).

### **Ejemplo 5: Ensayo de acumulación 2-AG usando células HeLa**

Se homogeneizaron células HeLa con un Polytron en 10 ml (aproximadamente 400 millones de células) de tampón HEPES (HEPES 20 mM, pH 7,4, NaCl 125 mM, EDTA 1 mM, KCl 5 mM, glucosa 20 mM). El homogeneizado de 20 millones de células (0,5 ml) se incubó con inhibidor de MGL durante 15 min para bloquear la actividad de MGL y entonces la disolución de tampón HEPES se incubó con calcio (10 mM) durante 20 min. El volumen de reacción total fue 5 ml. Las reacciones se detuvieron por extracción en 6 ml de disolvente orgánico (2:1 de cloroformo/metanol). Se usó fluorofosfonato de metoxiaraquidonilo (MAFP) como control positivo. En ausencia de MAFP, los niveles de 2-AG son aproximadamente 3,4 pmol/muestra. En presencia de MAFP 100 nM, los niveles de 2-AG aumentan a 174 pmol/muestra. 2-AG acumulado en la fase orgánica se midió por un procedimiento de HPEM/CL, según la siguiente ecuación: % de MAFP = (Compuesto 2-AG/MAFP 2-AG) x 100.

Se probaron compuestos representativos de fórmula (I) según el procedimiento como se describe en el Ejemplo 3, 4 y 5 anteriormente, con resultados como se enumeran en la Tabla 3.

**Tabla 3**

Cmpd Nº	Ex. 3 (mutante) IC50 (µM)	Ex. 3 (tipo salvaje) IC50 (µM)	Ex. 4 Kd (µM)	Ex. 5 % MAFP @ 1µM	Ex. 5 % MAFP @10 µM
1	<0.005		0.010		70.5
2	<0.005		0.003		105.1
3	<0.005		0.008		67.3
4	0.006		0.002		111.5
5	0.007		0.050		98.8
6	0.008	0.016	0.014	24.3	41.5
7	0.009		0.002		
8	0.009		0.018		58.3
9	0.009		0.008		81.0
10	0.010		0.007	97.8	115.4
11	0.012		0.004		55.2
12	0.006, 0.009, 0.015, 0.017	0.009	0.014, 0.025	63.1	107.9
13	<0.013		0.010		
14	0.016		0.012		105.9
15	0.018	0.040	0.092		47.6
16	0.019		0.021		91.5
17	0.019		0.007		83.9
18	0.021		0.038		66.2
19	0.022		0.018		

ES 2 486 674 T3

(copntinuada)

	Cmpd Nº.	Ex. 3 (mutante) IC50 (µM)	Ex. 3 (tipo salvaje) IC50 (µM)	Ex. 4 Kd (µM)	Ex. 5 % MAFF @ 1µM	Ex. 5 % MAFF @10 µM
5	20	0.023	<0.005	0.062		71.9
	21	0.024	0.011	0.025		79.5
	22	0.026		0.017		
10	23	0.027		0.036		96.8
	24	0.030		0.042		81.9
	25	0.032		0.059		87.7
15	26	0.032	<0.005	0.051		124.6
	27	0.034	0.060	0.055	66.2	110.1
	28	0.035		0.083		82.2
20	29	0.037		0.229		76.5
	30	0.040	0.038	0.333	34.7	37.3
	31	0.048	0.015	0.042		69.5
25	32	0.051		0.029		
	33	0.055		0.027	17.5	33.0
	34	0.055		0.084		
30	35	0.055		0.373		66.7
	36	0.056		0.031		91.3
	37	0.062		0.044	32.0	65.9
35	38	0.063		0.192		
	39	0.075	0.01	0.182		87.6
	40	0.078		0.451	77.3	90.4
40	41	0.084		0.395		66.8
	42	0.104	0.162	0.118		
	43	0.104		0.400		
45	44	0.127		0.556		
	45	0.140		0.244		
	46	0.152		0.454		
50	47	0.160		1.021		
	48	0.162		0.435		
	49	0.169		0.704		
55	50	0.179		0.284		
	51	0.196		0.417		
	52	0.200	0.823	1.900	28.0	52.2
60	53	0.239		0.333		
	54	0.263		1.319		
	55	0.271		0.364		
65	56	0.279		0.250		

ES 2 486 674 T3

(continuada)

	Cmpd Nº.	Ex. 3 (mutante) IC50 (µM)	Ex. 3 (tipo salvaje) IC50 (µM)	Ex. 4 Kd (µM)	Ex. 5 % MAFF @ 1µM	Ex. 5 % MAFF @10 µM
5	57	0.291		0.577		
	58	0.346		1.083		
	59	0.400		2.300	10.2	39.7
10	60	0.450		0.313	28.2	57.8
	61	0.462		2.182		
	62	0.513		4.546		
15	63	0.518		2.500		
	64	0.547		0.769		
	65	0.549		0.488		
20	66	0.614	4.73	1.282		
	67	0.620		0.794		
	68	0.624		1.000		
25	69	0.735		1.389		
	70	0.749		0.952		
	71	0.761		3.226		
30	72	0.967		0.476		
	73	1.002		1.782		
35	74	1.200		2.200		29.5
	75	1.536		1.923		
	75	1.283		0.769		
40	76	1.362		3.849		
	77	1.368		3.030		
	78	1.466		4.584		
45	80	1.750		12.500		
	81	2.057		1.161		
	82	2.229		4.546		
50	83	2.802		2.381		
	84	3.160		8.333		
	85	3.453		4.545		
55	86	3.102		2.381		
	86	5.300		10.200		10.4
	87	3.987		1.538		
60	88	4.000		7.101		2.8
	89	4.503		6.250		
	90	4.576		0.769		
65	91	4.664		6.250		
	92	>5.00034		4.546		

ES 2 486 674 T3

(continuada)

	Cmpd Nº.	Ex. 3 (mutante) IC50 (µM)	Ex. 3 (tipo salvaje) IC50 (µM)	Ex. 4 Kd (µM)	Ex. 5 % MAFP @ 1µM	Ex. 5 % MAFP @10 µM
5	93	5.109		2.857		
	94	5.401		4.000		
	95	5.451		4.189		
10	96	5.600		15.198		0.0
	97	5.880		3.571		
	98	6.028		5.556		
15	99	6.100		12.987		
	100	6.500		6.667		
	101	6.515		6.667		
20	102	6.593		1.300		
	103	9.425		45.646		
	104	10.109		22.223		
25	105	11.403		>76.7		
	106	12.482		12.500		
	107	12.850		11.363		
30	108	13.262		24.998		
	109	13.338		32.255		
35	110	1.687		2.000		
	111	<0.013		0.014		106.5
	112	0.024		0.120		79.2
40	113	7.099		4.000		
	114	7.976		10.000		
	115	8.130		6.667		
45	116	8.700		6.845		
	117	10.661		18.180		
	118	2.330		>76.7		
50	119	2.349		4.518		
	120	2.781		2.941		
	121	3.080		2.500		
55	122	0.131		0.413		67.8
	123	3.460		3.226		
	124	0.263		0.541		
60	125	10.789		7.143		
	126	13.240		>76.7		
	128		5.61	19.999		
65	129		7.53	9.806		
	130	0.653		0.909		

ES 2 486 674 T3

(continuada)

Cmpd Nº.	Ex. 3 (mutante) IC50 (µM)	Ex. 3 (tipo salvaje) IC50 (µM)	Ex. 4 Kd (µM)	Ex. 5 % MAFP @ 1µM	Ex. 5 % MAFP @10 µM
131	0.628		0.340		
132	1.227		6.049		
133	0.844		15.157		
134	4.290		>31.2		
135	10.792		>31.2		
139		0.006	0.0250		

Los compuestos nº 200-223 se probaron similarmente según los procedimientos de ensayo como se describen en los Ejemplos 3, 4 y 5, anteriormente, con resultados como se enumeran en la Tabla 4, a continuación.

**Tabla 4**

Cmpd Nº	Ex. 3 (mutante) IC50 (µM)	Ex. 4 Kd (µM)	Ex. 5 % MAFP @ 1µM	Ex. 5 % MAFP @10 µM
200	15.2	12.5		
201	15.3	>76.7		
202	>15.3	25		
203	>15.3	31.2		
204	>15.3	>19		
205	>15.3	>76.7		
206	>16.7	12.5		
207	>15.3	12.5		
208	>15.3	16.7		
209	1.07	0.172	19.9	47.3
210	0.186	0.0833		79.5
211	0.050	0.130	39.7	100.8
212	0.220	0.330		72.9
213	0.810	4.55		61.1
214	0.430	0.030		93.5
215	0.0604	0.0020		
216	1.34	5.56		86.9
217	>15.3	>76.7		
218	>15.3	>76.7		
219	>15.3	>76.7		
220	>15.3	>76.7		
221	>15.3	17.2		
222	>15.3	>76.7		
223	>17	>31.2		

**Ejemplo 6 (ensayo *in vivo*)****Modelo de edema de la pata inducido por carragenina en ratones C57B1/6**

5 Exposición a carragenina: Ratones C57B1/6 macho (Taconic) se sedaron ligeramente con una mezcla de gases de 30 % de oxígeno y 70 % de dióxido de carbono. Usando un agujero de calibre 27 y jeringuilla, 20 microlitros de una disolución al 2 % de carragenina (peso/volumen) en solución salina se inyectaron en el espacio intraplantar de la superficie ventral de la pata trasera derecha. El grupo de control recibió una inyección intraplantar de solución salina de igual volumen. Se dejó que los animales se recuperaran, y el volumen de la pata se midió como un índice de edema e inflamación de tejido.

Medición del volumen de la pata: Los aumentos en el volumen de la pata tras la inyección de carragenina sirven de medida de edema e inflamación de tejido. El volumen de la pata se midió usando un hidropletismómetro (Ugo Basaile) en el nivel inicial y 0,5, 1, 2 y 4 horas después de la exposición a carragenina. Se calculó el porcentaje de cambios en el volumen de la pata desde el nivel inicial.

El compuesto nº 12 se formuló en una disolución al 20 % de hidroxipropil-beta-ciclodextrano justo antes de la administración a una dosis de 30 mg/kg y un volumen de 10 ml/kg. Una dosis única del compuesto nº 12 se administró por vía oral 30 minutos antes de la exposición a carragenina. Los grupos de control de vehículo recibieron una única dosis oral de la disolución al 20 % de hidroxipropil-beta-ciclodextrano a una dosis de 10 ml/kg.

Pretratamiento (po)	Exposición de la Pata
20% HPbCD	Solución salina
20% HPbCD	2% carragenina
Compuesto #12, 30 mg/kg	2% carragenina

**Resultados:** Cuatro horas después de la exposición, la carragenina indujo un aumento en el volumen de la pata con respecto a la exposición a solución salina ( $34,5 \pm 8,2$  % y  $-10,7 \pm 2,4$  %, respectivamente;  $p < 0,001$ ). El pretratamiento con el compuesto nº 12 a una dosis de 30 mg/kg, s.c., 30 minutos antes de la exposición a carragenina mitigó el aumento en el volumen de la pata observado cuatro horas después de la exposición cuando se comparó con el pretratamiento de vehículo y exposición a carragenina ( $17,7 \pm 3,3$  % y  $34,5 \pm 8,2$  %, respectivamente;  $p < 0,04$ ).

**Ejemplo 7 (ensayo *in vivo*): Dolor neuropático**

El nervio ciático es la principal inervación sensoriomotora de la pata y pie (traseros). La lesión al nervio ciático o sus nervios espinales constituyentes frecuentemente produce comportamientos relacionados con el dolor. En ratas y ratones, la ligadura apretada del nervio espinal L5 con sutura de seda, ligadura apretada parcial del nervio ciático con sutura de seda o ligadura laxa del nervio ciático con sutura intestinal crónica producen cada una comportamientos reminiscentes de dolor neuropático en seres humanos. Estas lesiones (una por animal) se realizan quirúrgicamente en roedores anestesiados. Tanto las lesiones al nervio espinal como al nervio ciático producen alodinia, una dolorosa respuesta a estímulos normalmente inocuos, e hiperalgesia, una respuesta exagerada a estímulos normalmente perjudiciales. Además de la inducción por lesión nerviosa resultante de traumatismo accidental o procedimientos quirúrgicos, el dolor neuropático también puede inducirse por diabetes (Fox, A y col., Pain 81:307-316, 1999) o mediante tratamiento con agentes quimioterapéuticos, tales como paclitaxel o vincristina (Yaksh, TL y col., Pain 93:69-76, 2001).

Los agentes que atenúan el dolor neuropático en la clínica también son eficaces en modelos de dolor neuropático de roedor. Estos agentes incluyen el recientemente aprobado Cymbalta (Duloxetine, Iyengar, S. y col., JPET 2004 311:576-584), morfina (Suzuki, R y col., dolor 1999 80:215-228) y gabapentina (Hunter, JC y col., Eur J Pharmacol 1997 324:153-160). El antagonista de receptores duales de TRPV1/TRPM8 BCTC redujo la hiperalgesia mecánica y alodinia táctil en el modelo de dolor neuropático de roedor de lesión crónica por constricción (Pomonis, JD y col., JPET 2003 306:387-393; Behrendt, H y col., Brit J Pharm 2004 141:737). La alodinia al fío es un síntoma particularmente debilitante de afecciones de dolor neuropático (Jorum E y col., Pain 2003 101: 229-235). El efecto antialodínico de compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento en este modelo de roedor es predictivo del efecto clínico para estos agentes novedosos.

**Ejemplo 7a (ensayo *in vivo*)****Modelo inducido de lesión crónica por constricción (LCC) de dolor neuropático – hipersensibilidad inducida**

**por acetona**

Se usaron ratas Sprague-Dawley macho (225-450 g; n=5-8/ tratamiento) para evaluar la capacidad de compuestos seleccionados de fórmula (I) para invertir la hipersensibilidad al frío inducida por LCC. Se colocaron quirúrgicamente cuatro ligaduras aflojadas de intestino crómico 4-0 alrededor del nervio ciático izquierdo bajo inhalación de anestesia como se describe por Bennett y col. (Bennett GJ, Xie YK. Pain 1988, 33(1): 87-107). Catorce a 35 días tras la cirugía de LCC, los sujetos se colocaron en cámaras de observación elevadas que contenían suelos de malla de alambre y se pulverizaron cinco aplicaciones de acetona (0,05 ml/aplicación separadas aproximadamente 5 minutos) sobre la superficie plantar de la pata usando una jeringuilla multidosis. Una súbita retirada o elevación de la pata se consideró una respuesta positiva. El número de respuestas positivas se registró para cada rata durante los cinco ensayos. Tras las determinaciones de retirada de referencia, los compuestos de fórmula (I) se administraron en un vehículo apropiado, tal como hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP  $\beta$  CD), metilcelulosa, Methocel, 10 % de Solutol o H<sub>2</sub>O, o similares, por la vía apropiada, i.p. o p.o. El número de retiradas se volvió a determinar 1 a 4 h después de la administración del compuesto. Los resultados se presentan como un porcentaje de inhibición de sacudidas, que se calculó para cada sujeto como [1-(retiradas del compuesto de prueba / retiradas antes de la prueba)] x 100 y luego se promediaron por tratamiento. El compuesto n° 12 se probó según el procedimiento como se ha descrito anteriormente, con resultados como se enumeran en la Tabla 5, a continuación.

**Tabla 5**

Compuesto #12 (HCl sal); 30 mg/kg dosificación oral en 20% HPbCD	
Tiempo de Pretratamiento, hr	Porcentaje de Inhibición
1	57.1
2	74.3
3	80.0
4	48.6

**Ejemplo 8 (ensayo *in vivo*): Modelo de hiperalgesia visceral**

Este protocolo usa distensiones colorrectales (DCR) isóbaras controladas por barostato en ratas para evaluar la potencia y eficacia de los compuestos de prueba en el tratamiento de hiperalgesia visceral. Ratas Sprague Dawley macho, que pesaban 275 - 350 g (Charles River Labs), se alojaron 2-4/caja en una habitación de temperatura y humedad controlada con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h/12 h y acceso a voluntad a comida y agua. Un día después de levantar la cuarentena, las ratas se aclimataron a periodos progresivamente más largos (30 min y, 4 h después, 45 min) de confinamiento simple en dispositivos de plexiglás (G-3, UAE de ratas; Braintree Scientific; Braintree MA). Las ratas se devolvieron a su jaula de alojamiento durante la noche. Al día siguiente, se aclimataron en el dispositivo de confinamiento durante 60 min por la mañana y 4 h después se anestesiaron ligeramente con 70 % de CO<sub>2</sub>: 30 % de O<sub>2</sub>, y un globo de polietileno de 4 cm altamente distensible, lubricado con gelatina lubricante de la marca K-Y®, se insertó por el ano en el recto y el colon distal. El globo se posicionó de forma que el extremo aboral estuviera a 1 cm del ano y se aseguró en su sitio uniendo con cinta adhesiva el catéter del globo a la base de la cola. El catéter se conectó a un barostato computarizado que controló el inflado del globo y así la DCR. La presión del globo, que representa la presión intracolónica, se registró continuamente.

La DCR en animales conscientes provoca una respuesta visceromotora refleja (RVM) que consiste en la contracción de los músculos de la pared abdominal anterior (Ness TJ y Gebhart GF, Colorectal distension as a noxious visceral stimulus: physiologic and pharmacologic characterization of pseudoaffective reflexes in the rat, Brain Res 1988, 450: 153-169). La contracción de estos músculos aumenta la presión intraabdominal y posteriormente aumenta la presión intracolónica. Los cambios en la presión intracolónica se transducen a través del mismo globo usado para administrar la DCR. La RVM manométrica imita la RVM mioeléctrica grabada de electrodos situados en los músculos de la pared abdominal anterior en la rata (Tampere A, Brusberg M, Axenborg J, Hirsch I, Larsson H y Lindstrom E., Evaluation of pseudo-affective responses to noxious colorectal distension in rats by manometric recordings, Pain 2005, 116: 220-226).

Los datos de estímulo-respuesta se obtuvieron administrando dos series de distensiones de 20 s de presión creciente escalonada (incrementos de 15 mm de Hg) a intervalos de cuatro min y registrando la respuesta manométrica del siguiente modo: la señal de presión intracolónica se pasó a través de un filtro paso alto de 1 Hz digital y se rectificó, y luego la integral de los 15 s iniciales de la DCR se sometió a resta del nivel inicial (los 15 s inmediatamente precedentes a la distensión con globo); se promediaron la RVM manométrica restada del nivel inicial con respecto a las presiones de distensión de 15, 30, 45 mm de Hg para obtener una relación de estímulo-respuesta de control para cada rata. Se sacaron los globos colorrectales y las ratas se devolvieron a sus jaulas de alojamiento.

A la mañana siguiente se indujo colitis por la instilación intracolónica de un bolo de 1,5 ml de de 2,5 %

(peso/volumen) de zymosan A (de *Saccharomyces cerevisiae*; Sigma Chemical Co., St. Louis) en 30 % de etanol bajo ligera anestesia de 70 % de CO<sub>2</sub>: 30 % de O<sub>2</sub>. Cuatro horas después, las ratas se anestesiaron ligeramente y los globos colorrectales se insertaron como el día de antes para las distensiones de control. Se aplicaron estímulos de DCR idénticos y las RVM manométricas se registraron y se analizaron como se describe para la fase de control del experimento. Entonces, las ratas se administraron subcutáneamente (s.c.) con 1 mg/kg con 3, 10 ó 30 mg/kg de compuesto de prueba que se solubilizó en 20 % de hidroxipropil-β-ciclodextrina (N = 14, 10 y 6, respectivamente). Los estímulos de DCR se aplicaron 20 min después de la dosificación. Los estímulos de DCR a 45 mm de Hg provocaron respuestas pico en la condición de control (pre-zymosan); por tanto, las respuestas de cada rata se calcularon como un porcentaje de la RVM manométrica a esa presión, registrada el día antes de la inducción de colitis; así, cada rata sirvió de su propio control. Se excluyeron los datos de RVM de ratas en las que la RVM post-zymosan a 45 mm de Hg no fue superior al 100 % de control (N = 7).

El compuesto n° 12 (30 mg/kg, s.c.) invirtió la respuesta hiperalgésica a 45 mm de Hg de DCR en este modelo de dolor visceral (103,8 ± 22,1 % de control frente a 239,6 ± 28,9 % de control en ratas tratadas con vehículo (P < 0,001 en comparación con control).

#### **Ejemplo 9 (ensayo *in vivo*): Hipersensibilidad al calor radiante en la pata inducida por CFA**

Cada rata se colocó en una cámara de prueba sobre una superficie de vidrio térmicamente controlada y se dejó que se aclimataran durante aproximadamente 10 min. Entonces, a su vez se enfocó un estímulo térmico radiante (haz de luz) a través del vidrio sobre la superficie plantar de la pata trasera. El estímulo térmico se cortó automáticamente por un relé fotoeléctrico cuando la pata se movió o cuando se alcanzó el tiempo de corte (20 s). Se registró una latencia de respuesta (referencia) inicial al estímulo térmico para cada animal antes de la inyección de CFA. Entonces, 24 h tras la inyección de CFA intraplantar, la latencia de respuesta al estímulo térmico se volvió a evaluar y se comparó con el tiempo de respuesta de referencia del animal. Solo ratas que presentan al menos una reducción del 25 % en la latencia de respuesta (es decir, hiperalgesia) se incluyeron en más análisis. Inmediatamente tras la evaluación de la latencia después de CFA, el compuesto de prueba o vehículo (normalmente solutol, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil-beta-ciclodextrina o PEG-400) se administró i.p. o p.o. a las ratas. Las latencias de retirada después del tratamiento con compuesto se evaluaron a intervalos de tiempo fijos, normalmente 30, 60 y 120 minutos. El porcentaje de inversión de la hipersensibilidad se calcula según la siguiente fórmula: % de inversión = (latencia después de la dosis – latencia antes de la dosis)/(latencia en el nivel inicial (pre-CFA) – latencia antes de la dosis) x 100.

El compuesto n° 12 (como su sal de HCl correspondiente) se administró en una disolución de 20 % de HPβCD a una dosis de 30 mg/kg, i.p., y un tiempo de tratamiento de 30 min. Se midió que el compuesto dio el 90,3 % de inversión de la hipersensibilidad y presenta un valor de DE<sub>50</sub> de 0,9 mg/kg.

#### **Ejemplo 10: Formulación oral sólida – Ejemplo profético**

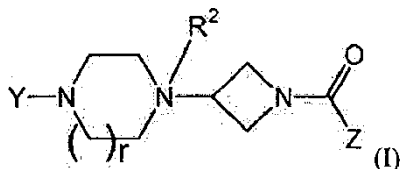
Como realización específica de una composición oral, 100 mg del compuesto n° 12, preparado como en el Ejemplo 1, se formulan con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel dura de tamaño O.

Aunque la anterior memoria descriptiva enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el fin de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención engloba todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones usuales que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en el que

Y es fenilo o un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, 1,3,5-triazinilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo;

en el que el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio, nitro y ciano;

r es un número entero de 1 a 2;

R<sup>2</sup> está ausente o es oxido;

Z está seleccionado del grupo que consiste en

(a) fenilo sustituido con NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

en la que R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; en la que R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo, fenilo, furanilmetilo o fenil(alquilo C<sub>1-2</sub>); y en el que el fenilo o de R<sup>b</sup>, el fenilo de fenil(alquilo C<sub>1-2</sub>) de R<sup>b</sup> o el furanilo de furanilmetilo de R<sup>b</sup> están opcionalmente sustituidos con un sustituyente yodo;

alternativamente, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un heterociclilo de 5 a 8 miembros, heterociclilo que está opcionalmente condensado con un grupo benzo;

(b) bifenil-3-ilo o bifenil-4-ilo; en el que el anillo interior de fenilo, unido al carbonilo de fórmula (I), está opcionalmente sustituido con un sustituyente flúor; y en el que el anillo de fenilo terminal está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cloro, dicloro, flúor y yodo;

(c) fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>5-8</sub>, -NHC(=O)ciclohexilo, feniloxi, fenilcarbonilo, fenilalquilo (C<sub>1-3</sub>), fenilalcoxi (C<sub>1-3</sub>), pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoindol-2-il-1,3-diona, 2,3-dihidro-isoindol-2-ilo; 1-(*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi y 1-(*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo;

(d) fenilo sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, yodo, cloro y nitro;

(e) fenilalquil (C<sub>1-2</sub>)-; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en yodo, flúor, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo y NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; en la que R<sup>c</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; en la que R<sup>d</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>); y en el que el alquilo C<sub>1-2</sub> de fenilalquilo (C<sub>1-2</sub>) está opcionalmente sustituido con fenilo;

(f) fenilalquenil (C<sub>2-4</sub>)-; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, trifluorometiltio y fenilo;

(g) naftilo; en el que el naftilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente alcoxi C<sub>1-4</sub>;

(h) fluorenilo o xantenilo; en el que el fluorenilo o xantenilo está opcionalmente sustituido con oxo;

(i) cicloalquilo C<sub>5-8</sub>; en el que el cicloalquilo C<sub>5-8</sub> está opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo C<sub>1-6</sub>;

(j) cicloalquilo C<sub>5-8</sub> benzocondensado o cicloalquil C<sub>5-8</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>) benzocondensado; en el que dicha porción de cicloalquilo C<sub>5-8</sub> está opcionalmente sustituida con 1 a 4 sustituyentes metilo

(k) biciclo[2.2.2]octil-1-ilo; en el que el biciclo[2.2.2]octil-1-ilo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>;

(l) un heteroarilo o heteroarilo benzocondensado seleccionado del grupo que consiste en benzooxazolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, piridinilo, indolilo, tienilo, furanilo, pirazolilo, oxazolilo, benzotienilo y benzofuranilo;

en el que el heteroarilo o heteroarilo benzocondensado está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, cicloalquilo C<sub>5-8</sub>, fenilo, fenilalcoxi (C<sub>1-2</sub>), fenilalquinilo (C<sub>2-4</sub>) y diclorofenoxi; y en el que el sustituyente fenilo sobre el heteroarilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o trifluorometilo;

(m) 1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-ilo; en el que el pirazol-3-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente metilo; y en el que cada uno de los grupos fenilo de los sustituyentes 1,5-difenilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de cloro, dicloro o aminosulfonilo;

(n) 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo; en el que el 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilo está opcionalmente sustituido con fenilo o fenilo sustituido con trifluorometilo; y

(o) heterociclilalquenilo (C<sub>2-4</sub>) benzocondensado; en el que el heterociclilo benzocondensado está unido al alquenilo C<sub>2-4</sub> mediante el anillo benzo; y en el que el heterociclilo benzocondensado está adicionalmente opcionalmente sustituido con cicloalquilo C<sub>5-6</sub>;

- 5 o un enantiómero, diastereómero o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea distinto de
- un compuesto en el que Y es 3-metilpiridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 4-bifenilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-(fenilcarbonyl)fenilo;
- un compuesto en el que Y es 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 4-ciclohexil-fenilo;
- 10 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 3-(ciclohexilcarbonylamino)fenilo;
- un compuesto en el que Y es 5-cianopiridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 4-bifenilo;
- un compuesto en el que Y es 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 4-bifenilo;
- un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, r es 2 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-(4-trifluorometiltiofenil)-vinilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-fenilvinilo;
- 15 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-t-butil-benzoxazol-6-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-(4-metoxifenil)-benzoxazol-7-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-ciclohexil-benzoxazol-6-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 1,2-diisobutil-1H-indol-5-ilo;
- 20 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 1-metil-2-propil-1H-indol-5-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 1-isobutil-2-fenil-1H-indol-5-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 1-isobutil-2-(4-metilfenil)-1H-indol-5-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-(3-metoxifenil)-benzoxazol-5-ilo;
- 25 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-bencilfenilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es (1R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es (1S)-1-[4-(2-metilpropil)fenil]etilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es (1S)-1-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo;
- 30 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2,2-difeniletilo;
- un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-ciclohexil-benzoxazol-6-ilo; o
- un compuesto en el que Y es 3-trifluorometilfenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilo.

35 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

Y está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3,5-triazinilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo y benzotiazolilo; en el que el fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3,5-triazinilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciano, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil C<sub>1-4</sub>-tio y nitro;

40 r es un número entero de 1 a 2;

R<sup>2</sup> está ausente o es oxido;

Z está seleccionado del grupo que consiste en

- 45 (a) fenilo sustituido con NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; en la que R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; y R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo, fenilo, furanilmetilo o fenil(alquilo C<sub>1-2</sub>); y en el que el fenilo de R<sup>a</sup>, el fenilo de fenil(alquilo C<sub>1-2</sub>) de R<sup>b</sup> o el furanilo de furanilmetilo de R<sup>b</sup> están opcionalmente sustituidos con un sustituyente yodo; alternativamente, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar un heterociclilo de 5 a 6 miembros, heterociclilo que está opcionalmente condensado con un grupo benzo;
- 50 (b) bifenil-3-ilo o bifenil-4-ilo; en el que el anillo de fenilo terminal está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cloro, dicloro, flúor y yodo;
- (c) fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>5-8</sub>, -NHC(=O)ciclohexilo, feniloxi, fenilcarbonyl, fenilalcoxi (C<sub>1-3</sub>), bencilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoindol-2-il-1,3-diona, 2,3-dihidro-isoindol-2-ilo; 1-(*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-iloxi y 1-(*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo;
- 55 (d) fenilo sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, yodo, cloro y nitro;
- (e) fenilalquil (C<sub>1-2</sub>)-; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en yodo, flúor, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo y NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; en la que R<sup>c</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; y en la que R<sup>d</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>); y en el que el alquilo C<sub>1-2</sub> de fenilalquilo (C<sub>1-2</sub>) está opcionalmente sustituido con fenilo;
- 60 (f) fenilalquenil (C<sub>2-4</sub>)-; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en trifluorometiltio, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, fenilo y trifluorometilo;
- (g) naftilo; en el que el naftilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente alcoxi C<sub>1-4</sub>;
- 65 (h) fluorenilo o xantenilo; en el que el fluorenilo o xantenilo está opcionalmente sustituido con oxo;

- (i) cicloalquilo C<sub>5-6</sub>; en el que el cicloalquilo C<sub>5-6</sub> está opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo C<sub>1-5</sub>;
- (j) cicloalquilo C<sub>5-6</sub> benzocondensado o cicloalquil C<sub>5-6</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>) benzocondensado; en el que dicha porción de cicloalquilo C<sub>5-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes metilo
- 5 (k) biciclo[2.2.2]octil-1-ilo; en el que el biciclo[2.2.2]octil-1-ilo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>;
- (l) un heteroarilo o heteroarilo benzocondensado seleccionado del grupo que consiste en benzooxazolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, piridinilo, indolilo, tienilo, furanilo, pirazolilo, oxazolilo, benzotienilo y benzofuranilo;
- 10 en el que el heteroarilo o heteroarilo benzocondensado está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, trifluorometilo, fenilalcoxi (C<sub>1-2</sub>), diclorofenoxi y fenil-etinilo; y en el que el sustituyente fenilo sobre el heteroarilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de metilo, metoxi o trifluorometilo;
- 15 (m) 1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-ilo; en el que el pirazol-3-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente metilo; y en el que cada uno de los grupos fenilo de los sustituyentes 1,5-difenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de cloro, dicloro o aminosulfonilo;
- (n) 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo; en el que el 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilo está opcionalmente sustituido con fenilo o fenilo sustituido con trifluorometilo; y
- 20 (o) heterocicliclalenilo (C<sub>2-4</sub>) benzocondensado; en el que el heterociclilo benzocondensado está unido al alquenilo C<sub>2-4</sub> mediante el anillo benzo; y en el que heterociclilo benzocondensado está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C<sub>5-6</sub>;

- o un enantiómero, diastereómero o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; con la condición de que el
- 25 compuesto de fórmula (I) sea distinto de
- un compuesto en el que Y es 3-metilpiridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 4-bifenilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-(fenilcarbonil)fenilo;
- un compuesto en el que Y es 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 4-ciclohexil-fenilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 3-(ciclohexilcarbonilamino)fenilo;
- 30 un compuesto en el que Y es 5-cianopiridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 4-bifenilo;
- un compuesto en el que Y es 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 4-bifenilo;
- un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, r es 2 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-(4-trifluorometiltiofenil)-vinilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-fenil-vinilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-feniletilo;
- 35 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-*t*-butil-benzoxazol-6-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-(4-metoxifenil)-benzoxazol-7-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-ciclohexil-benzoxazol-6-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 1,2-diisobutil-1*H*-indol-5-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 1-metil-2-propil-1*H*-indol-5-ilo;
- 40 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 1-isobutil-2-fenil-1*H*-indol-5-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 1-isobutil-2-(4-metilfenil)-1*H*-indol-5-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-(3-metoxifenil)-benzoxazol-5-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-bencilfenilo;
- 45 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es (1*R*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es (1*S*)-1-[4-(2-metilpropil)fenil]etililo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es (1*S*)-1-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etililo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2,2-difeniletilo;
- 50 un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-ciclohexil-benzoxazol-6-ilo; o
- un compuesto en el que Y es 3-trifluorometilfenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilo.

### 3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

- 55 Y está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3,5-triazinilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, benzooxazolilo, bencisoxazolilo y benzotiazolilo; en el que el fenilo, piridilo, pirimidilo, 1,3,5-triazinilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, benzooxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciano, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C<sub>1-2</sub>, trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-2</sub>, alquil C<sub>1-2</sub>-tio y nitro;
- 60 r es un número entero de 1 a 2;
- R<sup>2</sup> está ausente o es oxido;
- Z está seleccionado del grupo que consiste en

- 65 (a) fenilo sustituido con NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; en la que R<sup>a</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; y R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo, fenilo, furanilmetilo o bencilo; y en el que el fenilo o bencilo de R<sup>b</sup> o el furanilo de furanilmetilo de R<sup>b</sup> están

- opcionalmente sustituidos con un sustituyente yodo; alternatively, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos para formar 1-pirrolidinilo o 1-azepanilo;
- (b) bifenil-3-ilo o bifenil-4-ilo; en el que el anillo de fenilo terminal está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en trifluorometilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, cloro, dicloro, flúor y yodo;
- 5 (c) fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo, -NHC(=O)ciclohexilo, feniloxi, fenilcarbonilo, benciloxi, bencilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoindol-2-il-1,3-diona, 2,3-dihidro-isoindol-2-ilo; 1-(*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo y 1-(*t*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilo;
- (d) fenilo sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, yodo, cloro y nitro;
- 10 (e) fenilalquil (C<sub>1-2</sub>)-; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en yodo, flúor, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo y NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>; en la que R<sup>c</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>; y en la que R<sup>d</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>); y en el que el alquilo C<sub>1-2</sub> de fenilalquilo (C<sub>1-2</sub>) está opcionalmente sustituido con fenilo;
- 15 (f) fenilalquenil (C<sub>2-4</sub>)-; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en trifluorometililo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y trifluorometilo;
- (g) naftilo; en el que el naftilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente alcoxi C<sub>1-4</sub>;
- (h) fluorenilo o xantenilo; en el que el fluorenilo o xantenilo está opcionalmente sustituido con oxo;
- (i) ciclohexilo; en el que el ciclohexilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 20 (j) cicloalquilo C<sub>5-6</sub> benzocondensado o cicloalquil C<sub>5-6</sub>-alquilo (C<sub>1-4</sub>) benzocondensado; en el que dicha porción de cicloalquilo C<sub>5-6</sub> está opcionalmente sustituida con 1 a 4 sustituyentes metilo;
- (k) biciclo[2.2.2]octil-1-ilo; en el que el biciclo[2.2.2]octil-1-ilo está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 25 (l) un heteroarilo o heteroarilo benzocondensado seleccionado del grupo que consiste en benzooxazolilo, quinolinilo, bencimidazolilo, piridinilo, indolilo, tienilo, furanilo, pirazolilo, oxazolilo, benzotienilo y benzofuranilo;
- en el que el heteroarilo o heteroarilo benzocondensado está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en ciclohexilo, alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo, trifluorometilo, benciloxi, diclorofenoxi y fenil-etinilo; y en el que el sustituyente fenilo sobre el heteroarilo está adicionalmente opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de metilo, metoxi o trifluorometilo;
- 30 (m) 1,5-difenil-1*H*-pirazol-3-ilo; en el que el pirazol-3-ilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente metilo; y en el que cada uno de los grupos fenilo de los sustituyentes 1,5-difenilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de cloro, dicloro o aminosulfonilo;
- 35 (n) 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo; en el que el 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-ilo está opcionalmente sustituido con fenilo o fenilo sustituido con trifluorometilo; y
- (o) heterocicliclalenilo (C<sub>2-4</sub>) benzocondensado; en el que el heterociclico benzocondensado está unido al alquenilo C<sub>2-4</sub> mediante el anillo benzo; y en el que el heterociclico benzocondensado está opcionalmente sustituido con ciclohexilo;
- 40 o un enantiómero, diastereómero o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea distinto de
- un compuesto en el que Y es 3-metilpiridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 4-bifenilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-(fenilcarbonil)fenilo;
- un compuesto en el que Y es 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 4-ciclohexil-fenilo;
- 45 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 3-(ciclohexilcarbonilamino)fenilo;
- un compuesto en el que Y es 5-cianopiridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 4-bifenilo;
- un compuesto en el que Y es 5-trifluorometilpiridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 4-bifenilo;
- un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, r es 2 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-(4-trifluorometiltiofenil)-vinilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-fenil-vinilo;
- 50 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-feniletilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-*t*-butil-benzoxazol-6-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-(4-metoxifenil)-benzoxazol-7-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-ciclohexil-benzoxazol-6-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 1,2-diisobutil-1*H*-indol-5-ilo;
- 55 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 1-metil-2-propil-1*H*-indol-5-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 1-isobutil-2-fenil-1*H*-indol-5-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 1-isobutil-2-(4-metilfenil)-1*H*-indol-5-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-(3-metoxifenil)-benzoxazol-5-ilo;
- 60 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-bencilfenilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es (1R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es (1S)-1-[4-(2-metilpropil)fenil]etililo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es (1S)-1-(2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etililo;
- un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilo;
- 65 un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2,2-difeniletilo;
- un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-ciclohexil-benzoxazol-6-ilo; o

un compuesto en el que Y es 3-trifluorometilfenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilo.

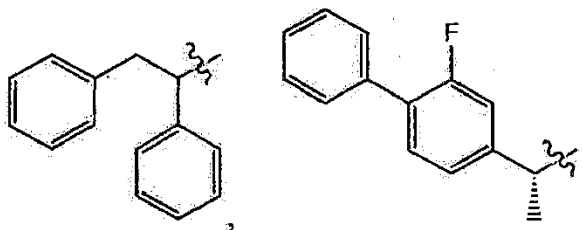
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

Y está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metiltio-fenilo, 2-nitro-fenilo, pirid-2-ilo, 3-ciano-pirid-2-ilo, 5-ciano-pirid-2-ilo, 5-bromo-pirid-2-ilo, 3-cloro-pirid-2-ilo, 5-cloro-pirid-2-ilo, 3-yodo-pirid-2-ilo, 3-metil-pirid-2-ilo, 4-metil-pirid-2-ilo, 3-trifluorometil-pirid-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzoisoxazol-3-ilo, tiazol-2-ilo, 5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo y benzotiazol-2-ilo;

r es un número entero de 1 a 2;

R<sup>2</sup> está ausente o es oxido;

Z está seleccionado del grupo que consiste en 4-(N-metil-N-ciclohexil-amino)-fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)-fenilo, 4-(1-azepanil)-fenilo, 4-(3-trifluorometilfenil)-fenilo, 4-(4-metoxifenil)-fenilo, 4-ciclohexil-fenilo, 4-(N-(2-yodobencil)-amino)-fenilo, 4-(2-clorofenil)-fenilo, 4-(4-fluorofenil)-fenilo, 4-(3,4-diclorofenil)-fenilo, bifen-4-ilo, 4-(N-metil-N-fenil-amino)-fenilo, 4-(4-yodofenil)-fenilo, 4-feniloxi-fenilo, 4-(N-(5-yodo-furano-2-ilmetil)amino)-fenilo, 4-bencil-fenilo, 4-(pirrol-1-il)-fenilo, 4-(3-fluorofenil)-fenilo, 4-(N-ciclohexilcarbonil-amino)-fenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-butil-fenilo, 4-dietilaminofenilo, 3-yodo-4-metoxi-fenilo, 3-yodo-4-cloro-fenilo, 4-(1,1-dimetil-propil)-fenilo, 4-(pirazol-1-il)-fenilo, 3-(feniloxi)-fenilo, 3-yodo-4-metil-fenilo, 3-metil-4-yodo-fenilo, 3-(4-fluorofenil)-fenilo, 4-yodofenilo, 2-(benciloxi)-fenilo, bifen-3-ilo, 4-(imidazol-1-il)-fenilo, 4-(fenilcarbonil)-fenilo, 2-(isoindolil-1,3-diona)-fenilo, 3-(2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)-fenilo, 3-(fenilcarbonil)-fenilo, 4-nitrofenilo, 4-(1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-fenilo, 4-(1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-il)oxi-fenilo, 1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidro-naft-6-il-etilo, 6-metoxi-naft-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naft-2-ilo, 2-(9-oxo-fluorenilo), fluoren-2-ilo, 4-(N-metil-N-ciclohexilmetilamino)-feniletilo, 4-yodo-feniletilo, 4-(t-butil)-feniletilo, 3-yodofeniletilo,



4-(trifluorometil-tio)-fenil-etenilo, 4-isopropil-fenil-etenilo, 3-trifluorometil-fenil-etenilo, 3-etoxi-fenil-etenilo, 4-(n-pentil)-ciclohexilo, 4-(t-butil)-ciclohexilo, 4-pentil-biciclo[2.2.2]oct-1-ilo, 2-ciclohexil-benzoxazol-6-ilo, 2-metil-3-fenil-bencimidazol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-bencimidazol-4-ilo, 1-ciclohexil-2-metil-bencimidazol-4-ilo, 1-propil-indol-5-ilo, 1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(4-clorofenil)-pirazol-3-ilo, 2-fenil-bencimidazol-5-ilo, 4-fenil-5-trifluorometiltien-2-ilo, 5-benciloxiindol-2-ilo, 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-clorofenil)-pirazol-3-ilo, 1,5-difenilpirazol-3-ilo, 1-(4-aminosulfonil-fenil)-5-(4-clorofenil)-pirazol-3-ilo, 5-(3-trifluoro-metil-fenil)-furan-2-ilo, 5-(4-metilfenil)-furan-2-ilo, 5-(4-metoxifenil)-furan-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo, 5-fenil-furan-2-ilo, 1-fenil-pirazol-4-ilo, 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-2-ilo, 3-metil-benzofuran-2-ilo, 5-butil-pirid-2-ilo, 4-benciloxiindol-2-ilo, indol-5-ilo, 5-(feniletinil)-furan-2-ilo, 5-(3,5-diclorofeniloxi)-furan-2-ilo, xanten-3-il-9-ona, 1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilo, 1-(4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo, 1-(3-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-ilo, (1-ciclohexil-indol-5-il)-etenil- y 6-trifluorometil-benzo[b]tien-2-ilo;

o un enantiómero, diastereómero o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea distinto de

un compuesto en el que Y es 3-metilpiridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 4-bifenilo;

un compuesto en el que Y es 5-cianopiridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 4-bifenilo;

un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, r es 2 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-(4-trifluorometiltiofenil)-vinilo;

un compuesto en el que Y es piridin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-ciclohexil-benzoxazol-6-ilo;

un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-ciclohexil-benzoxazol-6-ilo; o

un compuesto en el que Y es 3-trifluorometilfenilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

Y está seleccionado del grupo que consiste en pirid-2-il-, 3-ciano-pirid-2-ilo, 5-cloro-pirid-2-ilo, pirimidin-2-ilo, tiazol-2-ilo, 5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo y bencisoxazol-2-ilo;

r es 1;

R<sup>2</sup> está ausente;

Z está seleccionado del grupo que consiste en 4-(N-metil-N-ciclohexil-amino)-fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)-fenilo, 4-(1-azepanil)-fenilo, 4-(3-trifluorometilfenil)-fenilo, 4-(4-metoxifenil)-fenilo, 4-ciclohexil-fenilo, 4-(N-(2-yodobencil)-amino)-fenilo, 4-(2-clorofenil)-fenilo, 4-(4-fluorofenil)-fenilo, 4-(3,4-diclorofenil)-fenilo, bifen-4-ilo, 4-(N-metil-N-fenil-amino)-fenilo, 4-(4-yodofenil)-fenilo, 4-feniloxi-fenilo, 4-(N-(5-yodofuran-2-ilmetil)amino)-fenilo, 4-bencil-fenilo, 4-(pirrol-1-il)-fenilo, 4-(3-fluorofenil)-fenilo, 4-(N-ciclohexilcarbonil-amino)-fenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-butil-fenilo, 4-dietilaminofenilo, 3-yodo-4-metoxi-fenilo, 3-yodo-4-cloro-fenilo, 4-(1,1-dimetil-propil)-fenilo, 4-(pirazol-1-il)-fenilo, 3-(feniloxi)-fenilo, 3-yodo-4-metil-fenilo, 3-metil-4-yodo-fenilo, 3-(4-fluorofenil)-fenilo, 4-yodofenilo, 2-(benciloxi)-fenilo, 4-benciloxifenilo, 4-(1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-fenilo, 4-(1-t-butoxicarbonilpiperidin-4-il)oxi-fenilo,

1,1,4,4,tetrametil-1,2,3,4-tetrahidro-naft-6-il-etilo, 6-metoxi-naft-2-ilo, 2-(9-oxo-fluorenilo), 4-(N-metil-N-ciclohexilmetilamino)-feniletilo, 4-yodo-feniletilo, 4-(t-butil)-feniletilo, 4-(trifluorometil-tio)-fenil-etenilo, 4-(n-pentil)-ciclohexilo, 2-ciclohexilbenzoxazol-6-ilo, 2-metil-3-fenil-bencimidazol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-bencimidazol-4-ilo, 1-ciclohexil-2-metil-bencimidazol-4-ilo, 1-propil-indol-5-ilo, 2-fenil-bencimidazol-5-ilo, 4-fenil-5-trifluorometil-tien-2-ilo, xanten-3-il-9-ona, 1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(4-clorofenil)-pirazol-3-ilo y 6-trifluorometil-benzo[b]tien-2-ilo; o un enantiómero, diastereómero o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea distinto de un compuesto en el que Y es pirid-2-ilo, r es 1, R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-ciclohexil-benzoxazol-6-ilo o un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-ciclohexilbenzoxazol-6-ilo.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

Y está seleccionado del grupo que consiste en pirid-2-ilo, 3-ciano-pirid-2-ilo, pirimidin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, tiazol-2-ilo, 5-trifluorometil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo y bencisoxazol-3-ilo;

r es 1;

R<sup>2</sup> está ausente;

Z está seleccionado del grupo que consiste en 4-(N-metil-N-ciclohexil-amino)-fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)-fenilo, 4-(1-azepanil)-fenilo, 4-(3-trifluorometilfenil)-fenilo, 4-(4-metoxifenil)-fenilo, 4-ciclohexil-fenilo, 4-(N-(2-yodobencil)-amino)-fenilo, 4-(2-clorofenil)-fenilo, 4-(4-fluorofenil)-fenilo, 4-(3,4-diclorofenil)-fenilo, bifen-4-ilo, 4-(N-metil-N-fenilamino)-fenilo, 4-(4-yodofenil)-fenilo, 4-feniloxi-fenilo, 4-(N-(5-yodofuran-2-ilmetil)amino)-fenilo, 4-bencil-fenilo, 4-(pirrol-1-il)-fenilo, 4-(3-fluorofenil)-fenilo, 4-(N-ciclohexilcarbonil-amino)-fenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-dietilamino-fenilo, 4-benciloxi-fenilo, 2-ciclohexil-benzoxazol-6-ilo, 2-metil-3-fenil-bencimidazol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometilbencimidazol-4-ilo, 1-ciclohexil-2-metil-bencimidazol-4-ilo, 1-propil-indol-5-ilo y 6-trifluorometil-benzo[b]tien-2-ilo;

o un enantiómero, diastereómero o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea distinto de un compuesto

en el que Y es pirid-2-ilo, r es 1, R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-ciclohexil-benzoxazol-6-ilo o un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-ciclohexilbenzoxazol-6-ilo.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

Y está seleccionado del grupo que consiste en pirid-2-ilo, 3-ciano-pirid-2-ilo, pirimidin-2-ilo y tiazol-2-ilo;

r es 1;

R<sup>2</sup> está ausente;

Z está seleccionado del grupo que consiste en 4-(N-metil-N-ciclohexil-amino)-fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)-fenilo, 4-(1-azepanil)-fenilo, 4-(3-trifluorometilfenil)-fenilo, 4-(4-metoxifenil)-fenilo, 4-(2-clorofenil)-fenilo, 4-(4-fluorofenil)-fenilo, 4-(3,4-diclorofenil)-fenilo, bifen-4-ilo, 4-(N-metil-N-fenil-amino)-fenilo, 4-feniloxi-fenilo, 4-ciclohexil-fenilo, 4-bencilfenilo, 4-(pirrol-1-il)-fenilo, 4-(3-fluorofenil)-fenilo, 4-(N-ciclohexilcarbonil-amino)-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 4-butil-fenilo, 4-dietilamino-fenilo, 3-(4-fluorofenil)-fenilo, 4-benciloxi-fenilo, 4-(1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-fenilo, 1,1,4,4,tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaft-6-il-etilo, 4-(N-metil-N-ciclohexilmetil-amino)-feniletilo, 4-(trifluorometil-tio)-fenil-etenilo, 2-metil-3-fenil-bencimidazol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-bencimidazol-4-ilo, 1-ciclohexil-2-metil-bencimidazol-4-ilo, 1-propil-indol-5-ilo y 1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-(4-clorofenil)-pirazol-3-ilo; o un enantiómero, diastereómero o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

Y está seleccionado del grupo que consiste en pirid-2-ilo, pirimidin-2-ilo, tiazol-2-ilo y bencisoxazol-2-ilo;

r es 1;

R<sup>2</sup> está ausente;

Z está seleccionado del grupo que consiste en 4-ciclohexil-fenilo, bifen-4-ilo, 4-(N-ciclohexilcarbonil-amino)-fenilo, 4-bencilfenilo, 4-dietilaminofenilo, 3-yodo-4-metoxi-fenilo, 3-(4-fluorofenil)-fenilo, 4-(3-fluorofenil)-fenilo, 4-(N-metil-N-ciclohexilmetil-amino)fenilo, 9-oxo-fluoren-2-ilo y 2-ciclohexilbenzoxazol-6-ilo;

o un enantiómero, diastereómero o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) sea distinto de un compuesto en el que Y es pirid-2-ilo, r es 1, R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-ciclohexil-benzoxazol-6-ilo o un compuesto en el que Y es pirimidin-2-ilo, r es 1 y R<sup>2</sup> está ausente y Z es 2-ciclohexilbenzoxazol-6-ilo;

9. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. Un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en un procedimiento para tratar o mejorar una enfermedad, síndrome, afección o trastorno que está afectado por la inhibición de MGL.

12. Un compuesto para el uso de la reivindicación 11, en el que la enfermedad, síndrome, afección o trastorno que está afectado por la inhibición de MGL está seleccionado del grupo que consiste en dolor, dolor inflamatorio, afecciones de hipersensibilidad inflamatoria y dolor neuropático.
- 5 13. Un compuesto para el uso de la reivindicación 11, en el que la enfermedad, síndrome, afección o trastorno que está afectado por la inhibición de MGL es dolor.
14. Un compuesto para el uso de la reivindicación 13, en el que la enfermedad, síndrome, afección o trastorno que está afectado por la inhibición de MGL es dolor inflamatorio.
- 10 15. Un compuesto para el uso de la reivindicación 11, en el que la enfermedad, síndrome, afección o trastorno que está afectado por la inhibición de MGL es dolor visceral.
- 15 16. Un compuesto para el uso de la reivindicación 11, en el que la enfermedad, síndrome, afección o trastorno que está afectado por la inhibición de MGL es colitis ulcerosa.
17. Un compuesto para el uso de la reivindicación 11, en el que la enfermedad, síndrome, afección o trastorno que está afectado por la inhibición de MGL es dolor neuropático.
- 20 18. Un compuesto para el uso de la reivindicación 11, en el que la enfermedad, síndrome, afección o trastorno que está afectado por la inhibición de MGL es alodinia neuropática al frío.
19. Un compuesto para el uso de la reivindicación 11, en el que la enfermedad, síndrome, afección o trastorno que está afectado por la inhibición de MGL está seleccionado del grupo que consiste en dolor inflamatorio y dolor neuropático.
- 25 20. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento o composición farmacéutica para el tratamiento de la enfermedad, síndrome, afección o trastorno que está afectado por la inhibición de MGL, en un sujeto en necesidad del mismo.
- 30 21. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento o composición farmacéutica para el tratamiento de dolor inflamatorio o dolor neuropático, en un sujeto en necesidad del mismo.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65