

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 934**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 407/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2012** **PCT/EP2012/003771**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2013** **WO13045028**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2012** **E 12758777 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016** **EP 2844648**

54 Título: **Compuestos de piperidin bencilo como antagonista del receptor del ácido lisofosfatídico (LPA)**

30 Prioridad:

26.09.2011 EP 11007796

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

19.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SCHIEMANN, KAI;
STAEHLE, WOLFGANG;
BUSCH, MICHAEL;
WIENKE, DIRK;
POESCHKE, OLIVER y
BURGER, CHRISTA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 612 934 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piperidin bencilo como antagonista del receptor del ácido lisofosfatídico (LPA)

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a una serie de novedosos compuestos de bencil piperidina sustituidos que son útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas o inflamatorias, tales como cáncer, fibrosis o artritis en mamíferos. La presente invención también abarca los compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas o inflamatorias en mamíferos, especialmente humanos, y composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos.

Resumen de la técnica relacionada

- 10 Los lisofosfolípidos son mediadores lipídicos bioactivos derivados de la membrana. Los lisofosfolípidos afectan funciones celulares fundamentales que incluyen proliferación, diferenciación, supervivencia, migración, adhesión, invasión y morfogénesis. Estas funciones influyen muchos procesos biológicos que incluyen, pero no se limitan a, neurogénesis, angiogénesis, cicatrización de heridas, fibrosis, inmunidad, inflamación y carcinogénesis.

- 15 Se ha demostrado que el ácido lisofosfatídico (LPA) es un lisofosfolípido que actúa a través de conjuntos de receptores acoplados a proteínas G específicos (GPCR) de una forma autocrina y paracrina. El enlace de LPA a sus GPCRs cognados (LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆) activa las rutas de señalización intracelular para producir una variedad de respuestas biológicas. Los antagonistas de los receptores de LPA encuentran uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones en las que el LPA desempeña un papel, especialmente en enfermedades proliferativas o inflamatorias, tales como cáncer, fibrosis o artritis.

- 20 En ascitis y plasma de pacientes con cáncer de ovario se detectaron niveles elevados de LPA. Se ha demostrado que el LPA promueve la proliferación de células tumorales, la supervivencia, migración e invasión. El aumento de los niveles de LPA, la alteración de la expresión del receptor y la alteración de las respuestas a LPA puede contribuir a la iniciación, progresión o el resultado del cáncer de ovario. El LPA también está potencialmente involucrado en muchos otros tipos de cáncer, tales como cáncer de próstata, mama, melanoma, cabeza y cuello, intestino y tiroides.
- 25 Por lo tanto, un antagonista del receptor de LPA (preferiblemente subtipo selectivo) debería ser capaz de disminuir estos efectos, dando como resultado muy probablemente un resultado positivo en la progresión del cáncer.

- 30 El LPA ejerce principalmente sus efectos biológicos vía receptores acoplados a proteína G, tales como EDG-2/LPA₁, EDG-4/LPA₂, EDG-7/LPA₃, GPR23/LPA₄, GPR93/LPA₅, p2y5/LPA₆. Especialmente EDG-4/LPA₂ y EDG-7/LPA₃ son sobreexpresados consistentemente en células epiteliales ováricas malignas que contribuyen a la respuesta aberrante de las células de cáncer de ovario a LPA. Estos receptores comienzan la señalización a través de las rutas G_i, G_q, la G_{q,11} o la G_{12,13} en la célula. La alteración de la señalización a través de estas rutas es común a todos los fármacos direccionados a GPCR, que representan más de la mitad de los fármacos comercializados en la actualidad en diversas indicaciones.

- 35 Los altos niveles de LPA se generan durante la coagulación de la sangre debido a la liberación de la fosfolipasa PLA₁ y sPLA₂ de las plaquetas que convierten ácido fosfatídico a LPA. El LPA se considera uno de los factores de crecimiento más potentes en el suero utilizado para el crecimiento de células in vitro.

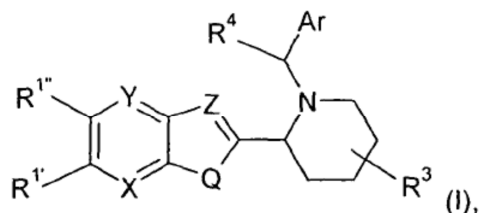
Los documentos EP1695955, W2010/115491 y WO2010/063352 divulgan antagonistas de LPA.

Descripción de la invención

- 40 Es objeto de la presente invención proveer novedosos antagonistas del receptor de LPA útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas o inflamatorias, especialmente aquellas relacionadas con la hiperactividad de LPA, tales como cáncer, fibrosis o artritis, en mamíferos, con propiedades farmacológicas superiores, tanto con respecto a sus actividades, así como con su solubilidad, depuración metabólica y características de biodisponibilidad.

- 45 Como resultado, esta invención provee novedosos compuestos de bencil piperidina sustituidos o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables, que son antagonistas de LPA y útiles como medicamentos, especialmente en el tratamiento de las enfermedades mencionadas más arriba.

Los compuestos se definen por la fórmula (I):



en donde

R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , $R^{5'}$, $R^{5''}$ son independientemente H, Hal, OH, CN, NO_2 , NH_2 , LA, $\text{NH}(\text{LA})$, $\text{N}(\text{LA})_2$, $\text{COO}(\text{LA})$, $\text{SO}_2(\text{LA})$, $\text{O}(\text{LA})$, SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NH}(\text{LA})$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{LA})_2$,

5 X, Y, Z son independientemente CH, C(LA), C(Hal) o N,

Q es NR^2 , O o S,

LA es un alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, en donde uno, dos o tres átomos de H pueden ser reemplazados por Hal,

R^3 es H o LA,

10 Ar es un homo- o heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S y 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de esqueleto, que pueden ser no sustituidos o, independientemente uno de otro, mono- o disustituidos por R^5 , $R^{5'}$,

Hal es F, Cl, Br o I.

15 En general, todos los residuos que se producen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, independientes entre sí. Más atrás y más adelante, los residuos y parámetros tienen los significados indicados para la Fórmula (I), a menos que se indique expresamente otra cosa.

Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de Fórmula (I) en los que al menos uno de dichos residuos tiene uno de los significados preferidos indicados a continuación.

Hal significa flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor o cloro.

20 "LA" significa alquilo lineal no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos C, en donde 1, 2 o 3 átomos de H pueden estar sustituidos por Hal, por ejemplo, metilo, etilo, trifluorometilo, difluorometilo, 1,1,1 -trifluoroetilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo.

25 "Ar" significa, por ejemplo, fenilo no sustituido o naftilo, adicionalmente de manera preferible, por ejemplo, fenilo o naftilo, cada uno de los cuales es mono- o disustituido con metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, nitro, ciano, formilo, acetilo, propionilo, trifluorometilo, metanosulfonilo, amino, metilamino, dimetilamino, dietilamino, carboxilo, metoxycarbonilo.

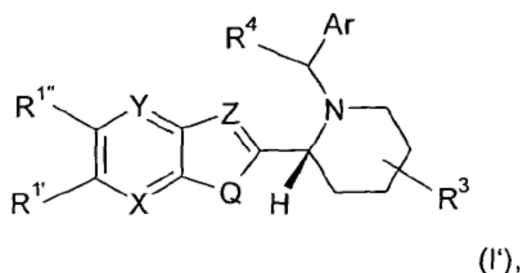
30 "Ar" significa adicionalmente fenilo, o-, m- o p-toluido, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxycarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro, 2-amino-3-cloro, 2-amino-4-cloro, 2-amino-5-cloro o 2-amino-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, p-yodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo.

40 Ar significa adicionalmente de manera preferible 2 o 3 furilo, 2- o 3-tienilo, 1, 2 o 3 pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5 imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 3- o 4-piridilmetilo, 2-, 3- o 4-piridiletilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 2-, 3-, 5- o 6- pirazin-1- o 4-ilo, adicionalmente de manera preferible 1,2,3-triazol-1, 4- o 5-ilo, 1,2,4-triazol-1-1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o 5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o 5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o 5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-

4- o 5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 2-, 3-, 4- o 5-isoindolilo, 2-, 6, u 8-purinilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, quinoxalin-2-, 3-, 4- o 5-ilo, 4-, 5- o 6-ftalazinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinil , Cada uno de los cuales es insustituido o mono- o disustituido por metilo, etilo, isopropilo, flúor, cloro, bromo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, nitro, ciano, formilo, acetilo, propionilo, trifluorometilo, metanosulfonilo, metilamino, dimetilamino, dietilamino, carboxilo, metoxycarbonilo.

El compuesto 3-etil-2-1[-(fenilmetil) -2-piperidinil] -1H-indol se conoce a partir del documento de patente FR70999 (número de registro CAS 106545-83-9) y está, por lo tanto, excluido de las reivindicaciones de esta solicitud de patente.

En una realización preferida de Fórmula (I) la estereoquímica en el átomo de carbono quiral del anillo de piperidina es como se muestra en la Fórmula (I'):



en donde todos los residuos tienen el significado indicado para la Fórmula (I)

Se prefieren adicionalmente los compuestos de las Subfórmulas 1 a 19 de Fórmulas (I) y (I'), en donde en la Subfórmula 1

R^1 , $R^{1'}$ son independientemente H, metilo, F, Cl, Br o SO_2NH_2 ,

in Subfórmula 2

R^4 es H o metilo,

en la Subfórmula 3

R^3 es H o metilo,

en la Subfórmula 4

Ar es fenilo, furilo, piridilo, tiazolilo o indazolilo,

en la Subfórmula 5

R^5 , $R^{5'}$ son independientemente H, F, metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo, hidroxi o nitro,

en la Subfórmula 6

R^1 , $R^{1'}$ son independientemente H, metilo, F, Cl, Br o SO_2NH_2 ,

R^3 es H o metilo,

R^4 es H o metilo,

Ar es fenilo, furilo, piridilo, tiazolilo o indazolilo,

R^5 , $R^{5'}$ son independientemente H, F, metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo, hidroxi o nitro,

en la Subfórmula 7

R^3 es H,

en la Subfórmula 8

R^4 es H,

en la Subfórmula 9

Ar es fenilo,

5 en la Subfórmula 10

Q es NR^2 ,

R^2 es H, metilo o isopropilo,

Z es N,

en la Subfórmula 11

10 Q es NR^2 ,

R^2 es H, metilo o isopropilo,

Z es CH,

en la Subfórmula 12

Y es CH, C(LA) o C(Hal),

15 X es N,

en la Subfórmula 13

Y es CH, C(LA) o C(Hal),

X es CH,

en la Subfórmula 14

20 Y es CH, C-CH₃ o C-F,

X es N,

en la Subfórmula 15

Y es CH, C-CH₃ o C-F,

X es CH,

25 en la Subfórmula 16

Q es NH,

Z es CH,

$R^{1'}$ es H,

$R^{1''}$ es F,

30 en la Subfórmula 17

Q es NH,

Y es CH,

en la Subfórmula 18

Ar es fenilo,

$R^{5'}$, $R^{5''}$ son independientemente H, F o metilo,

en la Subfórmula 19

R^3 es H,

R^4 es H,

5 Ar es fenilo,

$R^{5'}$, $R^{5''}$ son independientemente H, F o metilo,

Q es NH,

Y es CH,

y los residuos restantes tienen el significado como se indica para la Fórmula (I).

10 Los compuestos de la Fórmula (I) pueden tener uno o más centros de quiralidad. Por consiguiente, pueden presentarse en diversas formas enantioméricas y estar en forma racémica u ópticamente activa. Por lo tanto, la invención se refiere también a las formas ópticamente activas, enantiómeros, racematos, diastereoisómeros, colectivamente: estereoisómeros, de estos compuestos.

15 Dado que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención puede diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los productos intermedios se pueden separar en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas por el experto en la técnica o incluso empleadas como tales en la síntesis.

20 En el caso de aminas racémicas, se forman diastereómeros a partir de la mezcla por reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Ejemplos de agentes de resolución adecuados son los ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-protectados adecuadamente (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina), o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución de enantiómeros cromatográficos con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivados quiralmente inmovilizados sobre sílica gel). Los eluyentes adecuados para este fin son mezclas de solventes acuosos o alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetronitrilo, por ejemplo en la relación 82:15:3.

Un método elegante para la resolución de racematos que contienen grupos éster (por ejemplo ésteres de acetilo) es el uso de enzimas, en particular esterasas.

30 "Compuesto de profármaco" significa un derivado que se convierte en un compuesto biológicamente activo de acuerdo con la presente invención bajo condiciones fisiológicas en el cuerpo vivo, por ejemplo por oxidación, reducción, hidrólisis o similares, cada uno de los cuales se lleva a cabo de manera enzimática o sin compromiso enzimático. Ejemplos de profármacos son compuestos, en los que el grupo amino de un compuesto de la presente invención es acilado, alquilado o fosforilado, por ejemplo, eicosanoilamino, alanilamino, pivaloiloximetilamino o en donde el grupo hidroxilo es acilado, alquilado, fosforilado o convertido en el borato, por ejemplo acetiloxi, palmitoiloxi, pivaloiloxi, succiniloxi, fumariloxi, alaniloxi o en donde el grupo carboxilo es esterificado o amidado, o en donde un grupo sulfhidrilo forma un puente disulfuro con una molécula portadora, por ejemplo un péptido, que suministra el fármaco selectivamente a un objetivo y/o al citosol de una célula. Estos compuestos se pueden producir a partir de compuestos de la presente invención de acuerdo con métodos bien conocidos. Otros ejemplos de profármacos son compuestos, en los que el carboxilato en un compuesto de la presente invención se convierte, por ejemplo, en un alquil-, aril-, colina, amino, aciloximetiléster, linolenil- éster.

45 Cuando se puede producir tautomerismo, por ejemplo, tautomerismo de ceto-enol, de compuestos de la presente invención o sus profármacos, las formas individuales, por ejemplo la forma de ceto o la enol, se reivindican separadamente y juntas como mezclas en cualquier relación. Lo mismo se aplica a los estereoisómeros, por ejemplo enantiómeros, isómeros cis/trans, conformadores y similares. Si se desea, los isómeros se pueden separar por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo por cromatografía líquida. Lo mismo se aplica para los enantiómeros, por ejemplo, usando fases estacionarias quirales. Adicionalmente, los enantiómeros se pueden aislar convirtiéndolos en diastereoisómeros, es decir, acoplamiento con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, separación subsiguiente de los diastereómeros resultantes y escisión del residuo auxiliar. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente invención puede obtenerse a partir de la síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable, o un solvato farmacéuticamente aceptable de una sal farmacéuticamente aceptable.

El término sales farmacéuticamente aceptables se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos. En los casos en que los compuestos de la presente invención contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en forma de sal, y pueden usarse de acuerdo con la invención, por ejemplo, como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o como sales de amonio. Ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos básicos, es decir grupos que pueden protonarse, pueden estar presentes en forma de sal y pueden utilizarse de acuerdo con la invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenodisulfónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos por el experto en la técnica. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betainas (zwitteriónicas). Las sales respectivas se pueden obtener por métodos habituales que son conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo poniéndolas en contacto con un ácido o base orgánico o inorgánico en un solvente o dispersante, o mediante intercambio de aniones o intercambio catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son adecuadas directamente para uso en productos farmacéuticos, pero que pueden usarse, por ejemplo, como productos intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales aceptables farmacéuticamente.

El término "solvatos farmacéuticamente aceptables" significa formas de adición con solventes farmacéuticamente aceptables que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato, por ejemplo un mono- o dihidrato. Si el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato, por ejemplo, un metanolato o etanolato. Si el solvente es un éter, el solvato formado es un eterato, por ejemplo, eterato de dietilo.

Por lo tanto, los siguientes elementos son también de acuerdo con la invención:

- a) todos los estereoisómeros o tautómeros de los compuestos, incluyendo sus mezclas en todas las relaciones,
- b) sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y de los ítems mencionados bajo a) y b),

Debe entenderse que todas las referencias a los compuestos más atrás y más adelante pretenden incluir estos productos, en particular solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, como ingrediente activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

"Composición farmacéutica" significa uno o más ingredientes activos y uno o más ingredientes inertes que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más otros compuestos como ingredientes activos, tales como uno o más compuestos adicionales de la presente invención, u otros antagonistas de LPA. Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o nasal, aunque la ruta más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y gravedad de las condiciones tratadas y de la naturaleza del ingrediente activo. Pueden

presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia.

En una realización, dichos compuestos y composición farmacéutica son para el tratamiento de cáncer tales como de cerebro, pulmón, colon, epidermoide, células escamosas, vejiga, gástrico, pancreático, de mama, cabeza, cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, de próstata, colorrectal, uterino, rectal, esofágico, testicular, ginecológico, cáncer tiroideo, melanoma, malignidades hematológicas tales como leucemia mielógena aguda, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, leucemia de células mieloides, glioma, sarcoma de Kaposi o cualquier otro tipo de tumores sólidos o líquidos. Preferiblemente, el cáncer que se va a tratar se escoge entre cáncer de glioblastoma, melanoma, de ovario, de próstata, de mama, de cabeza y cuello, de intestino y de tiroides.

La invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades proliferativas o inflamatorias relacionadas con la hiperactividad de LPA así como enfermedades moduladas por LPA en mamíferos o trastornos mediados por proliferación aberrante, tal como el cáncer.

También se divulga aquí un compuesto o composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, en combinación con una cantidad de otro agente terapéutico anticáncer, en donde las cantidades del compuesto y de el otro agente terapéutico anticancerígeno son en conjunto efectivos en la inhibición del crecimiento celular anormal. Actualmente se conocen en la técnica muchos productos terapéuticos contra el cáncer. En una realización, el agente terapéutico anticáncer es un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de la mitosis, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis, antagonistas de integrina, tales como cilengitide, y antiandrógenos. En otra realización el agente terapéutico anticáncer es un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de bevacizumab, anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, zanolimumab, anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, edrecolomab, WX G250, rituximab, ticilimumab, trastuzumab y cetuximab. En todavía otra realización el agente terapéutico anticáncer es un inhibidor de una proteína quinasa, tal como Akt, Axl, Aurora A, Aurora B, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (también conocido como Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-AIk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 y Erk.

También se divulga aquí un método para inhibir el crecimiento anormal de células en un mamífero o para tratar un trastorno proliferativo que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica, en combinación con terapia de radiación, en donde las cantidades del compuesto o composición farmacéutica, está en combinación con la terapia de radiación efectiva para inhibir el crecimiento anormal de células o para tratar el trastorno proliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar terapia de radiación son conocidas en la técnica, y estas técnicas pueden usarse en la terapia de combinación descrita aquí. La administración de un compuesto de la invención, o composición farmacéutica, en esta terapia de combinación puede determinarse como se describe aquí. Se cree que los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiación con fines de eliminación y/o inhibición del crecimiento de tales células.

También se describe aquí un método para sensibilizar células anormales en un mamífero para tratar con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica, cantidad que es efectiva para sensibilizar células anormales al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto en este método se puede determinar de acuerdo con los medios para determinar cantidades efectivas de tales compuestos descritos aquí.

En el uso práctico, los compuestos de la presente invención se pueden combinar como el ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de omposición farmacéutica. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. En el caso de preparaciones líquidas orales, se pueden emplear cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. En el caso de preparaciones sólidas orales, la composición puede tomar formas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y tabletas, prefiriéndose las preparaciones orales sólidas sobre las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas se pueden recubrir mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos 0.1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones

puede, por supuesto, variar y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 por ciento y aproximadamente 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación efectiva. Los compuestos activos también pueden administrarse por vía intranasal como, por ejemplo, gotas líquidas o aspersión.

5 Las tabletas, píldoras, cápsulas y similares pueden contener también un aglutinante tal como goma tragacanto, goma arábica, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente endulzante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

10 Otros diversos materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas pueden recubrirse con shellac, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente endulzante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un saborizante tal como el sabor cereza o naranja.

15 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua adecuadamente mezclada con un surfactante tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. Bajo condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

20 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una facilidad de inyección. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un solvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas
25 adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

Se puede emplear cualquier ruta de administración adecuada para proveer a un mamífero, especialmente a un humano, con una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear orales, rectales, tópicos, parenterales, oculares, pulmonares, nasales y similares. Las formas de dosificación incluyen tabletas, trocillos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares.
30 Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran oralmente.

La dosificación efectiva del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, del modo de administración, de la condición que se está tratando y de la gravedad de la afección que se está tratando. Tal dosificación puede ser determinada fácilmente por una persona experta en la técnica.

35 Cuando se trata o previene el cáncer, la inflamación u otras enfermedades proliferativas para las que se indican los compuestos de la presente invención, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0.01 miligramos a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal, preferiblemente administrados como una dosis diaria única. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosificación diaria total es de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 0.2 miligramos a
40 aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 0.2 miligramos a aproximadamente 200 miligramos. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proveer la respuesta terapéutica óptima.

La invención se refiere también a un conjunto (kit) que consiste de paquetes separados de

45 a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y

b) una cantidad efectiva de un ingrediente adicional activo para medicamentos.

El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas.

50 A manera de ejemplo, el conjunto puede comprender ampollas separadas, conteniendo cada una una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención, y una cantidad efectiva de un ingrediente adicional activo para medicamentos en forma disuelta o liofilizada.

Sección experimental

Algunas abreviaturas que pueden aparecer en esta solicitud son las siguientes:

Abreviaturas

Designación	
ACN	Acetonitrilo
ATP	Adenosina trifosfato
b	Pico ancho
d	Doblete
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTT	ditiotreitól
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetraacético
equiv.	Equivalentes
Et	Etilen
h	hora
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
LC/MS	Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas
m	Multiplete
M	Ion molecular
m/z	Relación de masa a carga
Me	Metilo
min	Minuto
MS	Espectrometría de masas
N	Normal (unidad de concentración)
RMN	Resonancia magnética nuclear
PG	Grupo protector
psi	Libras por pulgada cuadrada
q	Cuarteto (o cuarteto)
R _f	Factor de retención
RT	Temperatura ambiente
R _t .	Tiempo de retención
s	Singlete
Tert	Terciario
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
VIS	Visible
DMEM	Medio de Eagle modificado por Dulbecco
FCS	Suero fetal de ternera

PBS	Solución salina regulada con fosfato
HBBS	Solución de sal equilibrada de Hank
BSA	Albúmina de suero bovino

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de siguientes Esquemas y Ejemplos, utilizando materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos.

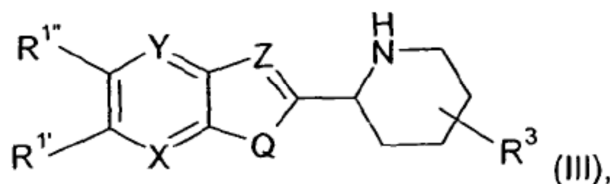
- 5 Además, utilizando los procedimientos descritos aquí, junto con los conocimientos normales de la técnica, se pueden preparar fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicados aquí. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran además detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos de preparación para preparar estos compuestos.

10 Los presentes compuestos se aíslan generalmente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas más arriba. Las bases libres de aminas correspondientes a las sales aisladas pueden generarse por neutralización con una base adecuada, tal como hidrogenocarbonato de sodio acuoso, carbonato de sodio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y extracción de la base libre de amina liberada en un solvente orgánico, seguido por evaporación. La base libre de amina, aislada de esta manera, puede convertirse adicionalmente en otra sal farmacéuticamente aceptable por disolución en un solvente orgánico, seguido por la adición del ácido apropiado y la subsiguiente evaporación, precipitación o cristalización.

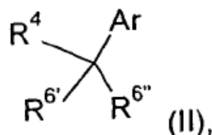
15 La invención se ilustrará haciendo referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes ejemplos. A menos que se indique otra cosa en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que se ha descrito más arriba.

A menos que se especifique otra cosa, todos los materiales de partida se obtienen de proveedores comerciales y se usan sin purificaciones adicionales. A menos que se especifique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente. Los compuestos se purificaron ya sea mediante cromatografía de sílica o HPLC preparativa.

- 25 La presente invención se refiere también a un proceso para la fabricación de compuestos de Fórmula (I), en donde un compuesto de Fórmula (III)



se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula (II)



- 30 mediante aminación, en donde R^{6'} es un grupo saliente y R^{6''} es H,
o R^{6'} y R^{6''} forman juntos un grupo saliente,
para producir un compuesto de Fórmula (I).

35 Cuando la reacción de aminación es una sustitución nucleofílica, preferiblemente R^{6'} es Hal, tal como Cl o Br. Cuando la reacción de aminación es aminación reductiva, R^{6'} y R^{6''} forman juntos un grupo saliente, que es preferiblemente oxígeno de carbonilo.

Ejemplos

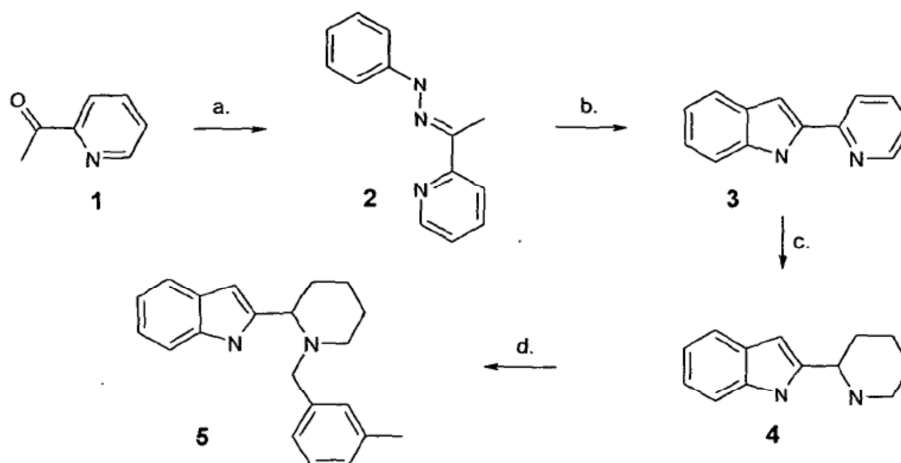
Los ejemplos de trabajo presentados a continuación pretenden ilustrar realizaciones particulares de la invención.

Síntesis química

En esta sección se proveen detalles experimentales para una serie de compuestos representativos de Ejemplo de

5

Síntesis de 2-[1-(3-Metil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-indol (Compuesto de ejemplo 2)



a. Se disolvió 2-acetilpiridina 1 (5.99 g, 40.9 mmol) en etanol absoluto (50 mL), se agregó fenilhidrazna (8.85 g, 81.8 mmol) y la solución se sometió a reflujo durante 30 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente El precipitado obtenido se recogió por filtración, se lavó con etanol frío y se secó bajo presión reducida. El sólido blancuzco se identificó como compuesto 2 en un rendimiento de 92.4 % (8.67 g, 37.8 mmol) y se utilizó sin purificación adicional.

10

b. La hidrazona 2 (7.74 g, 36.6 mmol) se mezcló con ácido polifosfórico (43.5 g) en un vaso de paredes gruesas y se calentó a 110°C durante 1.5 h. Después de enfriar, la mezcla se basificó con NaOH al 10% y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel usando hexano:diclorometano 1:1 como sistema eluyente para producir en un sólido incoloro identificado como compuesto 3 (5.31 g, 27.3 mmol, 75%).

15

c. El compuesto 3 (5.16 g, 26.6 mmol) se disolvió en metanol absoluto (100 mL), se agregaron 0.2 ml de ácido acético y 10% de Pd/C. La mezcla se hidrogenó en un autoclave bajo H₂ (80 atm) at 50°. Después de 12 h de agitación se agregaron adicionalmente 1g de Pd/C y 0.2 ml de ácido acético y la mezcla se hidrogenó durante 12 h bajo H₂ (80 atm) a 50°C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (hexano:diclorometano 1:1) seguido por cristalización a partir de etil éter. El compuesto 4 se obtuvo como un sólido incoloro (5.14 g, 25.7 mmol, 96%).

20

25

d. A la solución del compuesto 4 (200 mg, 1.00 mmol) en diclorometano (5 mL), se agregó 3-Metilbenzaldehído (120 mg, 1.00 mmol) a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 15 min. A esta solución se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg, 1.42 mmol) a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 12 h. Se añadió agua a la reacción y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto puro se aisló por cromatografía instantánea usando diclorometano:metanol como sistema eluyente con gradiente de metanol de 0% a 0.5%. El compuesto final 5 se obtuvo como un sólido incoloro (228 mg, 0.75 mmol, 75%).

30

Procedimiento alternativo: A la solución del compuesto 4 (100 mg, 0.50 mmol) en acetonitrilo (5 mL), se agregaron carbonato de potasio (69.1 mg, 0.50 mmol) y bromuro de 3-metilbencilo (92.5 mg, 0.50 mmol) a temperatura ambiente y se continuó la agitación a 80°C durante 15 h. Se añadieron agua y acetato de etilo a la reacción y la capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida.

35

El producto puro se aisló por cromatografía instantánea (diclorometano:metanol). El compuesto final 5 se obtuvo como un sólido incoloro (82.6 mg, 0.24 mmol, 48%).

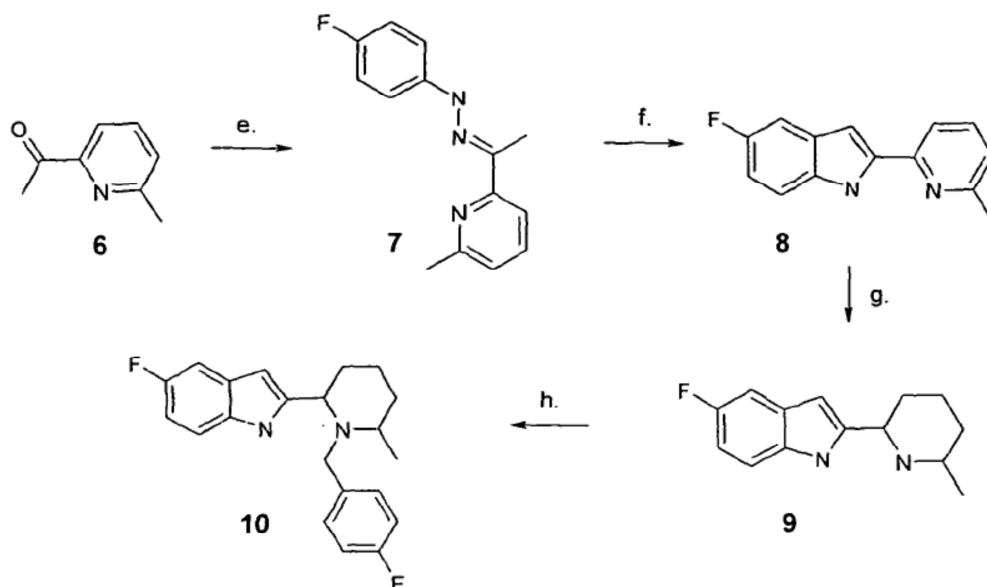
De acuerdo con este procedimiento, se sintetizaron los siguientes compuestos de Ejemplo, como se muestra en la Tabla 1: 1-10, 13-25, 42-44, 54-60, 63, 65-71, 73, 82, 84-86, 107-112, 124, 125, 132, 136-139 y 143.

- 5 El compuesto 72 de Ejemplo se preparó haciendo reaccionar el correspondiente derivado de piperidina con 1-(4-Fluorofenil)etanona en analogía con el procedimiento d.

Para sintetizar el compuesto de ejemplo 75 en lugar de 2-acetilpiridina se usó 1-piridin-2-il-propan-1-ona en el procedimiento a. Las siguientes etapas se realizaron de acuerdo con los procedimientos b-d.

Síntesis de 5-Fluoro-2-[1-(4-fluoro-bencil)-6-metil-piperidin-2-il]-1H-indol (Compuesto de ejemplo 36)

10



15

e. Se disolvió 2-acetil-6-metilpiperidina 6 (10.0 g, 99%, 73.2 mmol) en etanol absoluto (100 mL), se agregó 4-Fluorofenilhidrazna (25.1 g, 95%, 147 mmol) y la solución se sometió a reflujo durante 30 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente El precipitado obtenido se recogió por filtración, se lavó con etanol frío. El residuo se redisolvió en solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido blancuzco se identificó como compuesto 7 en un rendimiento de 92.5 % (16.5 g, 67.8 mmol) y se utilizó sin purificación adicional.

20

f. La hidrazona 7 (16.5 g, 67.5 mmol) se mezcló con ácido polifosfórico (42.0 g, 99%, 424 mmol) en un vaso de paredes gruesas y se calentó a 110°C durante 1,5 h. Después de enfriar, la mezcla se basificó con NaOH al 10% y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel usando hexano:diclorometano 3:2 como sistema eluyente para producir en un sólido incoloro identificado como compuesto 8 (5.62 g, 95%, 24.8 mmol, 37%).

25

g. El compuesto 8 (1.59 g, 95%, 6.68 mmol) se disolvió en metanol absoluto (25 mL), se agregaron 0.2 ml de ácido acético y 10% de Pd/C. La mezcla se hidrogenó en un autoclave bajo H₂ (76 atm) at 50° for 12 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (hexano:diclorometano 1:1) seguido por cristalización a partir de etil éter. El compuesto 9 se obtuvo como un sólido incoloro (0.77 g, 3.31 mmol, 50%).

30

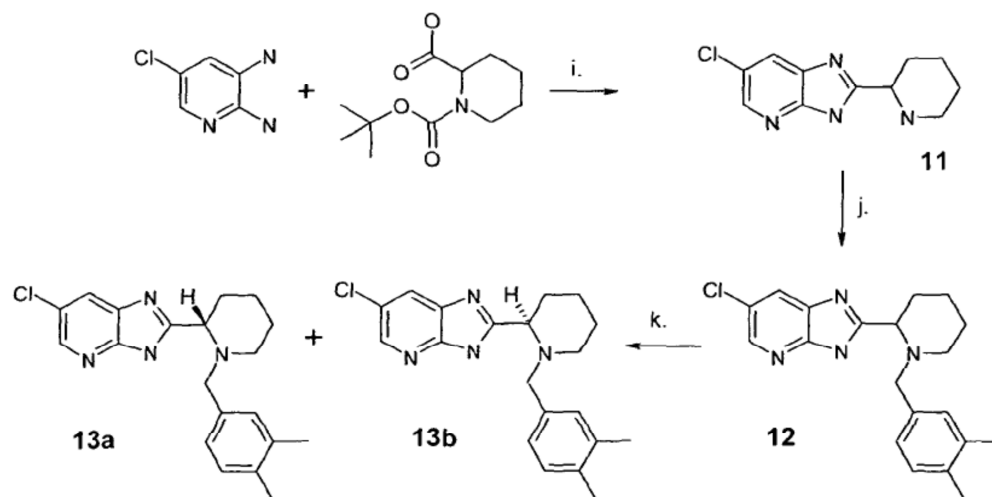
h. A la solución del compuesto 9 (105 mg, 0.45 mmol) en diclorometano (4 mL), se agregó 4-Fluorobenzaldehído (71 mg, 95%, 0.54 mmol) a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 15 min. A esta solución se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg, 1.42 mmol) a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 12 h. a 50°C. Adicionalmente se agregó 1.2 eq de aldehído y 2 eq de NaBH(OAc)₃ y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se agitó durante 3 días a 50°C. Se añadió agua a la reacción y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo

35

presión reducida. El producto puro se aisló por cromatografía instantánea usando diclorometano:metanol como sistema eluyente con gradiente de metanol de 0% a 0.5%. El compuesto final 10 se obtuvo como un sólido incoloro (72 mg, 0.21 mmol, 47%).

De acuerdo con este procedimiento, se sintetizaron los siguientes compuestos de Ejemplo, como se muestra en la Tabla 1, empezando con 2-acetil-5-metilpiridina, 2-acetil-4-metilpiperidina y 2-acetil-3-metilpiridina: Ejemplos 26-41, 45, 46, 61, 62, 64, 68, 74, 76, 79-81, 83,87.

6-Cloro-2-[1-(3,4-dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina (Compuesto de ejemplo128)

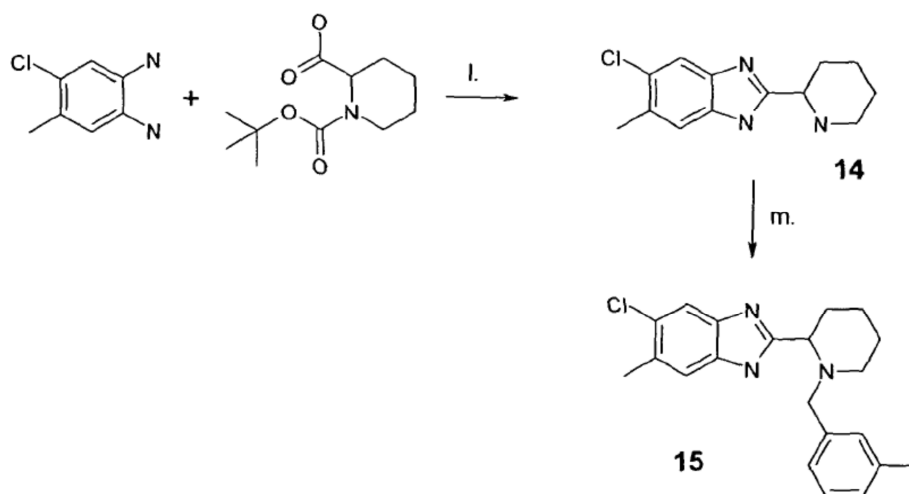


i. 5-Cloro-2,3-diaminopiridina (300 mg, 98%, 2.05 mmol) y ácido 1-tert. Butoxicarbonilpiperidin-2-carboxílico (540 mg, 2.36 mmol) se disolvieron en ácido polifosfórico (1.5 mL) y se agitaron 18 h a 160°C. La mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo/butanol dos veces. La capa orgánica combinada se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se identificó como compuesto 11 y se utilizó sin purificación adicional (462 mg, 1.95 mmol, 95%).

j. A la solución del compuesto 11 (100 mg, 0.42 mmol) en N,N-Dimetilformamida (2 mL), se agregó carbonato de potasio (70 mg, 0.51 mmol) y cloruro de 3,4-Dimetilbencílico (95 mg, 70% de pureza, 0.43 mmol) a temperatura ambiente y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadieron agua y acetato de etilo a la reacción y la capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto puro se aisló por cromatografía instantánea (diclorometano: metanol). El compuesto final 12 se obtuvo como un sólido incoloro (85.0 mg, 0.24 mmol, 57%).

k. El compuesto 12 (50 mg) se disolvió en etanol (5 mL) y se separó por HPLC quiral usando una columna Chiralpak AD- de 5x50cm con material de 20 μm con una tasa de flujo de 120mL/min con el solvente n-heptano/etanol 70/30 en los enantiómeros (Véase Ejemplos 140, 141 en la Tabla 1). Se obtuvieron 18.1 mg de 13a y 19,3 mg de 13b. De acuerdo con este procedimiento, se sintetizaron los siguientes compuestos de Ejemplo, como se muestra en la Tabla 1, también usando 2,3-Diaminopirazina: Ejemplos 128, 130, 133, 134, 144.

Síntesis de 6-Cloro-5-metil-2-[1-(3-metil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-benzimidazol (Compuesto de ejemplo106)

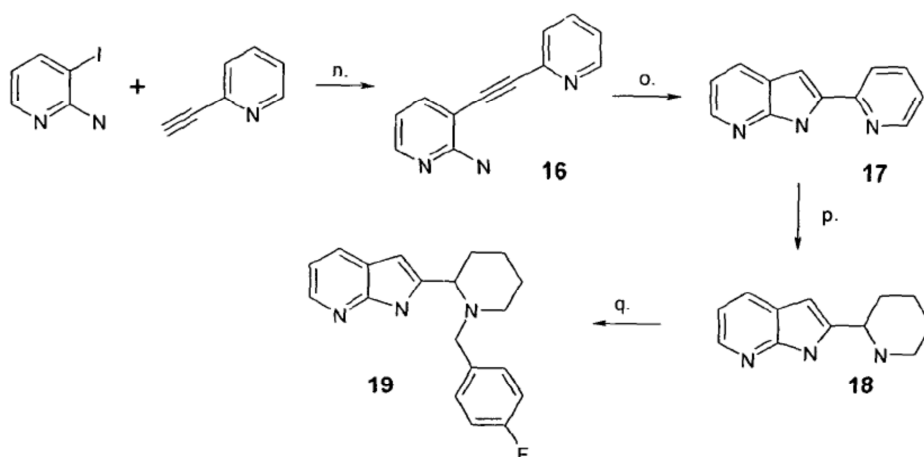


I. 4-Cloro-5-metilbenceno-1,2-diamina (2.00 g, 95%, 12.1 mmol) y ácido 1-tert.Butoxicarbonilpiperidin-2-carboxílico (2.78 g, 12.1 mmol) se disolvieron en ácido polifosfórico (11.9 g, 121 mmol) y se agitaron 12 h a 170°C. La mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo con acetato de etilo/butanol dos veces. La capa orgánica combinada se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se identificó como compuesto 14 y se utilizó sin purificación adicional (2.00 g, 8.01 mmol, 66%).

m. A la solución del compuesto 14 (350 mg, 1.40 mmol) en N,N-Dimetilformamida (4 mL), se agregaron carbonato de potasio (193 mg, 1.40 mmol) y cloruro de 3-metilbencílico (197 mg, 1.40 mmol) a temperatura ambiente y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadieron agua y acetato de etilo a la reacción y la capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto puro se aisló por cromatografía instantánea (diclorometano: metanol). El compuesto final 15 se obtuvo como un sólido incoloro (208 mg, 0.59 mmol, 42%).

De acuerdo con el procedimiento k., las mezclas racémicas pueden separarse en enantiómeros. De acuerdo con este procedimiento, se sintetizaron los siguientes compuestos de Ejemplo, como se muestra en la Tabla 1: Ejemplos 47, 49, 51, 88-106, 113-123, 126-131, 135, 142.

Síntesis de 2-[1-(4-Fluoro-bencil)-piperidin-2-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina (Compuesto de ejemplo 144)



n. 3-Yodo-2-aminopiridina (1.00 g, 99%, 4.54 mmol), cloruro de litio (289 mg, 6.81 mmol) y carbonato de sodio (1.93 g, 18.2 mmol) se secaron 1 h en un horno de vacío a 100°C. El recipiente de reacción fue rebosado con argón y se enfrió hasta temperatura ambiente. A la mezcla N,N-dimetilformamida seca desgasificada (25 mL), se agregaron 2-etinilpiridina (563 mg, 5.45 mmol) y el catalizador $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (371 mg, 0.54 mmol) y se continuó la agitación durante 18 h a 100°C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el

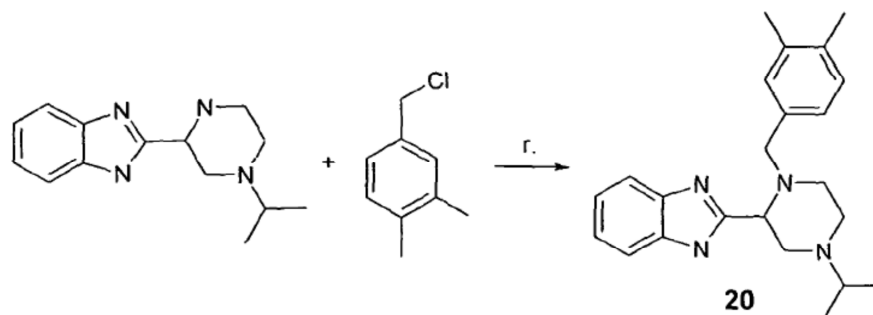
solvente se evaporó hasta sequedad in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel usando un gradiente de ciclohexano:acetato de etilo 1:1 a 100% de acetato de etilo como sistema eluyente para producir en un sólido incoloro identificado como compuesto 16 (555 mg, 2.85 mmol, 63%).

o. El compuesto 16 (545 mg, 2.79 mmol) se disolvió en THF seco (25 mL) y se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 366 mg, 9.20 mmol, se lavó dos veces con hexano seco) en porciones pequeñas durante 5 min. La mezcla se agitó durante 2 d a 80°C) en un recipiente sellado. La mezcla se vertió sobre hielo y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel usando un gradiente de ciclohexano:acetato de etilo 1:1 a 100% de acetato de etilo como sistema eluyente para producir en un sólido incoloro identificado como compuesto 17 (311 mg, 1.59 mmol, 57%).

p. El compuesto 17 (311 mg, 1.59 mmol) se disolvió en metanol absoluto/ácido acético (10 mL, 1:1) y se agregaron 10% de Pd/C (0.30 g). La mezcla se hidrogenó en un autoclave bajo H₂ (1 atm) a temperatura ambiente. Después de 18 h de agitación se agregó adicionalmente 1g de Pd/C y la mezcla se hidrogenó durante 40 h adicionales a temperatura ambiente. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (diclorometano:metanol). El compuesto 18 se obtuvo como un sólido incoloro (92.1 mg, 0.46 mmol, 29%).

q. A la solución del compuesto 18 (46.0 mg, 0.23 mmol) en acetonitrilo (2.5 mL), se agregaron carbonato de potasio (31.6 mg, 0.23 mmol) y bromuro de 4-Fluorobencilo (43.5 mg, 0.23 mmol) a temperatura ambiente y se continuó la agitación a 80°C durante 15 h. Se añadieron agua y acetato de etilo a la reacción y la capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto puro se aisló por cromatografía instantánea (diclorometano:metanol). El compuesto final 19 se obtuvo como un sólido incoloro (21.8 mg, 0.07 mmol, 31%).

Síntesis de 2-[1-(3,4-Dimetil-bencil)-4-isopropil-piperazin-2-il]-1H-benzimidazol (Compuesto de ejemplo 53)



r. Al 2-(4-Isopropil-piperazin-2-il)-1H-benzimidazol disponible comercialmente (14.7 mg, 0.06 mmol) en acetonitrilo (2.5 mL), se agregó carbonato de potasio (9 mg, 0.06 mmol) y cloruro de 3,4-dimetilbencilo (13.9 mg, 70%, 0.06 mmol) a temperatura ambiente y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadieron agua y acetato de etilo a la reacción y la capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto puro se aisló por cromatografía instantánea (acetato de etilo:metanol). El compuesto final 20 se obtuvo como un sólido incoloro (7.8 mg, 0.02 mmol, 36%).

De acuerdo con este procedimiento, también se puede hacer reaccionar la 2-benzofuran-2-il-piperidina comercialmente disponible en los compuestos de Ejemplo 48 y 50, y 2-piperidin-2-il-benzotiazol en el compuesto de Ejemplo 52.

Actividad Biológica

1. Ensayo de enzimas bioquímicas para la Actividad de LPA

El ensayo detecta el calcio intracelular que es generado por las células tras la activación del receptor de LPA2 por su ligando LPA. Esta movilización transiente de calcio puede monitorizarse utilizando un kit de detección de calcio comercial (por ejemplo, de Molecular Devices). El componente principal de este kit es un colorante, que se convierte en fluorescente cuando está presente calcio- una señal de fluorescencia transiente después de la adición de un ligando a un pozo de ensayo son el resultado. Los lectores como el FLIPR (Molecular Devices) se pueden utilizar para monitorizar tales señales transientes de "Ca-flux".

Las señales se calculan de acuerdo con el pico máximo menos la línea de base.

Los compuestos que son antagonistas de LPA conducen a una menor movilización de calcio intracelular y, por tanto, a una señal inferior. El ensayo se realiza en microplacas (384 pozos por placa).

Reactivos

Línea celular	Cultivo celular
Medio de McCoy	U2OS, LPA2R de expresión recombinante
DMEM	Invitrogen # 26600-021
Penicilina/Estreptomicina	Gibco #41965
FCS	Gibco #15140
Genitocin	PAA#A15-043
PBS	Invitrogen #10131-027
HEPES	Gibco
HyQ-Tasa	Gibco #15630-056
	HyClone #SV30030.01

5

Ensayo

10 x HBSS	Gibco #14065
1 M HEPES	Merck #1.10110
NaCl	Merck #1.06404
KCl	Merck #1.04936
MgSO ₄ x 7H ₂ O	Merck #1.05886
CaCl ₂ x 2H ₂ O	Merck #1.02382
D(+)-Glucosa x 1H ₂ O	Merck #1.04074
BSA, libre de ácido graso	Roche #10 77 58 35 001
ligand (LPA), 1-Oleoil-2-Hidroxi-sn-Glicero-3-Fosfato,	Invitrogen #P36400
Avanti #857130P probenecid, soluble en agua	
solución de detección (colorante de calcio)	Kit en volumen (Molecular Devices #R8141)
micro placa 384 blk, cl.bottom	Falcon # 353692

Cultivo celular /propagación

Medio	Medio de McCoy, 10% de FCS, 1mg/ml Genitocin
Condiciones de cultivo	37°C, 5% CO ₂ en matraces T75
Recolección	Lavar con PBS
	Desprender con 1 mL de HyQ-Tas por matraz
	Incubar 5 min
	además de 10 mL de medio
	centrifugación
	resuspender con 10 mL de medio de cultivo

10

Protocolo de ensayo LPA2R-calciumflux

El ensayo se ejecuta de acuerdo con el siguiente procedimiento:

50 uL	Sembrar células (10000 células/pozo en regulador DMEM)
	Incubar 24h a 37°C, 10% de CO ₂
	aspirar medio
50 uL	agregar colorante de calcio 1 x regulador HBSS/HEPES
	incubar 1 h a 37°C ("cargar")
	equilibrar 10 min a temperatura ambiente
5 uL	Agregar compuestos en regulador HEPES
	Agitar 10 seg. a 1000 rpm
	Incubar 15 min a temperatura ambiente
20 uL	Agregar LPA (en el FLIPR Tetra) en regulador Krebs /BSA & medir

Las células se siembran en regulador DMEM (DMEM, 10% de FCS, HEPES 10 mM, 1% de Pen/Estrep).

La carga del colorante se realiza en regulador HBSS/HEPES (100 mL 10x HBSS + 20 mL de HEPES 1M + 880 mL de agua, pH 7.4)

- 5 El LPA se agrega en regulador Krebs/BSA (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, MgSO₄ 0,62 mM, CaCl₂ 1,8 mM, HEPES 10 mM, D(+)-Glucosa, 0.2% BSA, pH 7.4).

- 10 Los compuestos se prediluyen en regulador HEPES (20 mM, pH 7,4), con lo cual el contenido final en DMSO en el ensayo se mantiene al 1%. Los compuestos se prediluyen con el fin de generar series de respuesta a la dosis sobre las microplacas. La serie de respuesta a la dosis consta de 10 concentraciones para cada compuesto de 30 uM final a 1 nM final. De todos los pozos compuestos, las señales resultantes se refieren a pozos de control (situados en cada placa además de los pozos compuestos) en términos de % de actividad.

$$\% \text{ de actividad} = \frac{(\text{lectura}_{\text{compuesto}} - \text{lectura}_{\text{en blanco}})}{(\text{lectura}_{\text{completa}} - \text{lectura}_{\text{en blanco}})} * 100$$

- 15 A partir de estos valores de actividad en % junto con las correspondientes concentraciones de compuesto-se ajustan los valores de IC₅₀ para cada compuesto usando programas de ajuste estándar tales como Prism Graphpad. Aquí se utiliza el método "log (inhibidor) vs. respuesta- pendiente variable".

Ajustes del lector (FLIPR Tetra)

Longitud de ExcW: 470_495
Longitud de Em.W: 515_575
Gain: 50
Tiempo de Exp.: 0,4
Exc.Intensity: 80

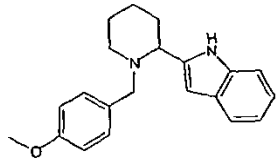
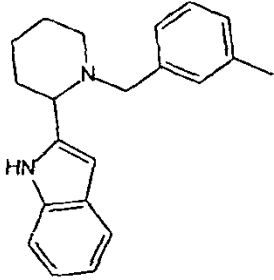
Lectura con TF

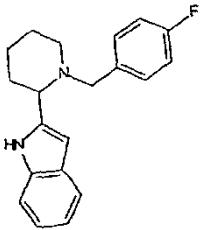
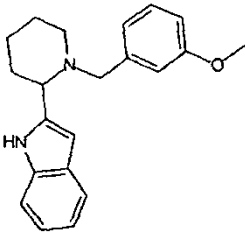
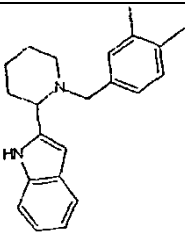
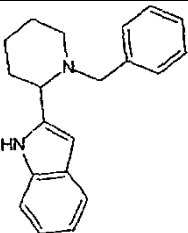
Intervalo de primera lectura: 1,00 s
Número de primeras lecturas: 240
Leer antes de dispensar: 10
Segundo intervalo de lectura: 1,00 s
Número de segundas lecturas: 0
Guardar imágenes: No

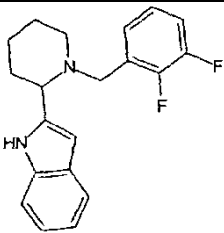
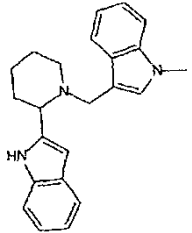
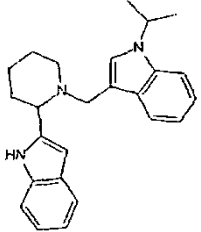
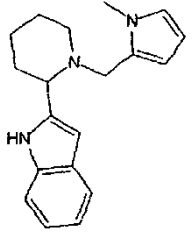
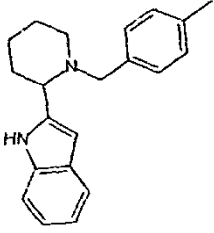
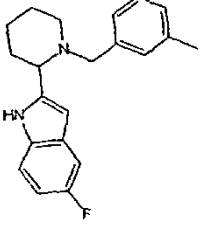
- 20 Para evaluar el potencial inhibidor de los compuestos sobre LPA2R, se determinaron valores de IC₅₀, como se muestra en la Tabla 1 a continuación, por lo que se utiliza la siguiente clasificación:

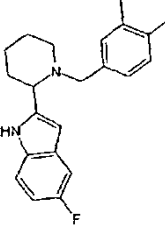
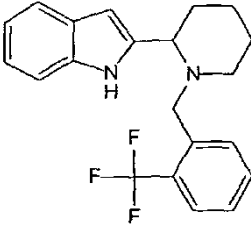
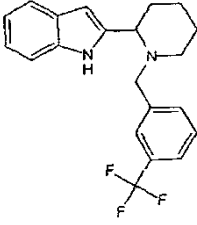
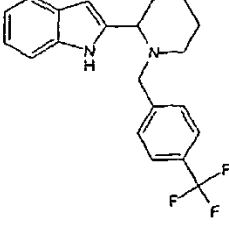
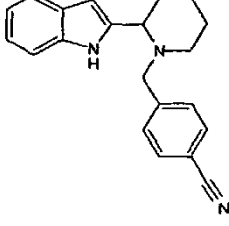
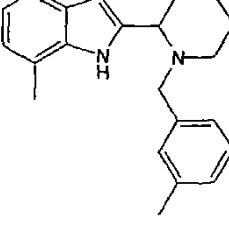
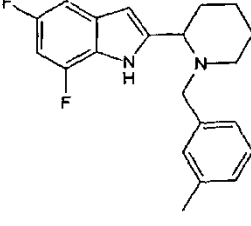
IC ₅₀ < 0.5 μM	"++++"
0.5 μM ≤ IC ₅₀ ≤ 5 μM	"+++"
5 μM < IC ₅₀ ≤ 15 μM	"++"
IC ₅₀ > 15 μM	"+"

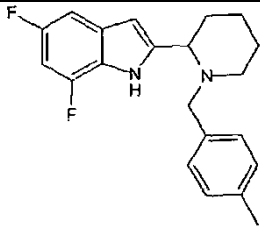
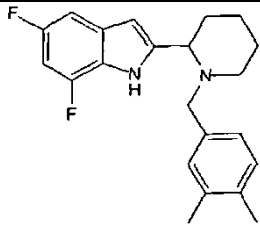
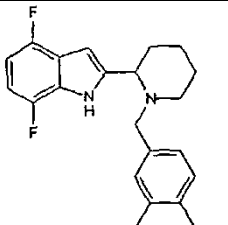
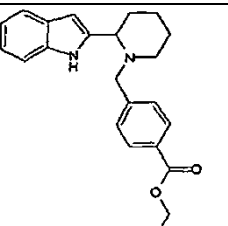
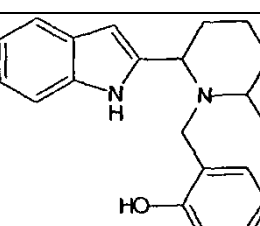
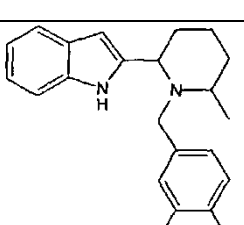
Tabla 1

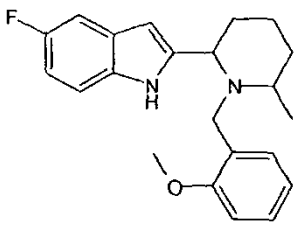
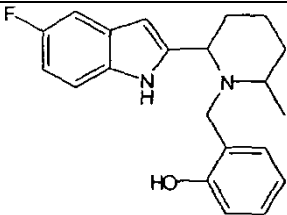
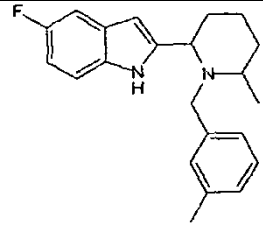
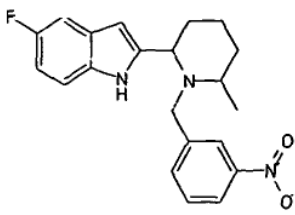
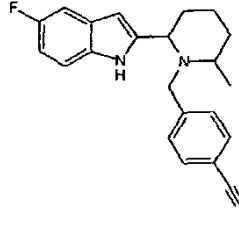
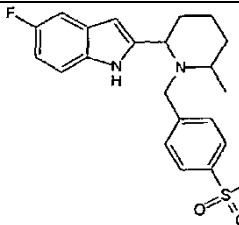
Compuesto de Ejemplo ⁴	Estructura química	MW [g/mol]	[M+1] +	HPLC Rt[³ min] 1,2,3	IC ₅₀ [⁵ μm]	Nombre químico	RMN
1		320,43	321	3,49 ³	+++	2-[1-(4-Methoxybenzyl)-piperidin-2-yl]-1H-indol	
2		304,43	305	3,73 ³	++++	2-[1-(3-Metilbenzil)-piperidin-2-il]-1 H-indol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.7, 1H), 7.36 (d, J = 7.7, 1H), 7.22-7.11 (m, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.35 (d, J = 1.4, 1H), 3.61 (d, J = 13.3, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.64-1.29 (m, 3H).

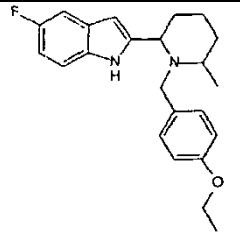
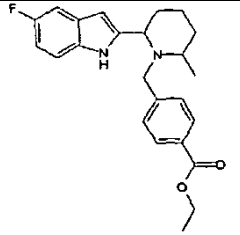
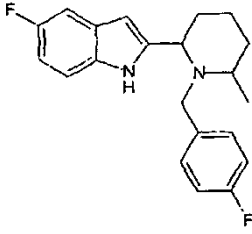
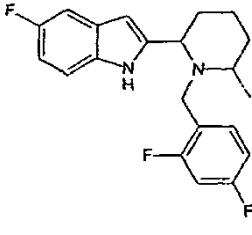
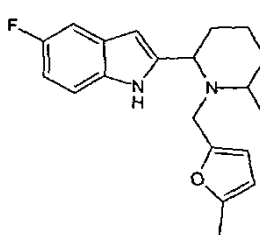
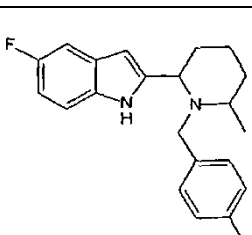
3		308,40	309	3,51 ³	++++	2-[1-(4-Fluorobenzyl)-piperidin-2-yl]-1H-indol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.17-7.05 (m, 2H), 7.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.58 (d, J = 13, 1H), 3.17 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.66-1.28 (m, 3H)
4		320,43	321	3,52 ³	++++	2-[1-(3-Methoxybenzyl)-piperidin-2-yl]-1H-indol	
5		318,46	319	3,97 ³	++++	2-[1-(3,4-Dimethylbenzyl)-piperidin-2-yl]-1H-indol	
6		290,41	291	3,39 ³	+++	2-(1-Benzylpiperidin-2-yl)-1H-indol	

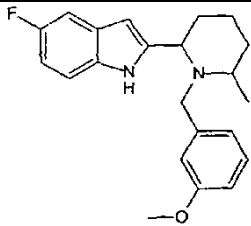
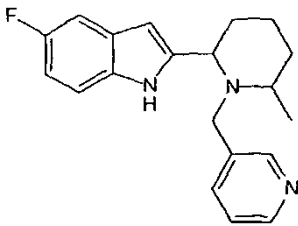
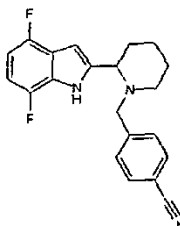
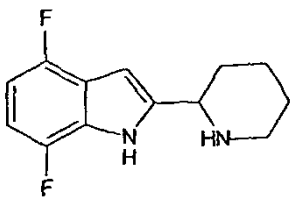
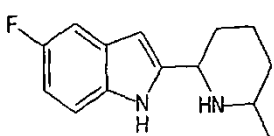
7		326,39	327	3,40 ³	+++	2-[1-(2,3-Difluorobencil)-piperidin-2-il]-1H-indol	
8		343,47	344	3,86 ³	+++	3-[2-(1H-Indol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-1-metil-1H-indol	
9		371,53	373	3,94 ³	+++	3-[2-(1H-Indol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-1-isopropil-1H-indol	
10		293,41	294	2,85 ³	++	2-[1-(1-Metil-1H-pirrol-2-ilmetil)-piperidin-2-il]-1H-indol	
13		304,43	305	3,74 ³	++++	2-[1-(4-Metil-bencil)-piperidin-2-il]-1 H-indol	
14		322,42	323	3,82 ³	+++	5-Fluoro-2-[1-(3-metil- bencil)-piperidin-2-il]-1 H-indol	

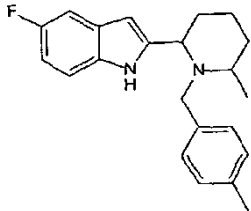
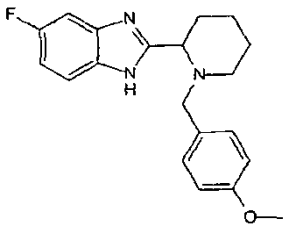
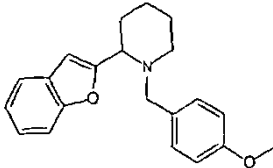
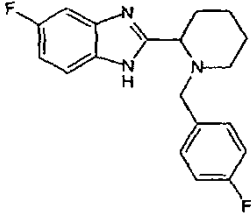
15		336,45	337	4,07 ³	+++	2-[1-(3,4-Dimetilbencil)-piperidin-2-il]-5-fluoro-1H-indol	
16		358,40	359	3,91 ³	++	2-[1-(2-Trifluorometil- bencil)-piperidin-2-il]- 1H-indol	
17		358,40	359	4,05 ³	++	2-[1-(3-Trifluorometil- bencil)-piperidin-2-il]- 1H-indol	
18		358,40	359	4,08 ³	+++	2-[1-(4-Trifluorometil- bencil)-piperidin-2-il]- 1H-indol	
19		315,42	316	3,34 ³	++	4-[2-(1 H-Indol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzonitrilo	
20		318,46	319	4,00 ³	+++	7-Metil-2-[1-(3-metil- bencil)-piperidin-2-il]- 1H-indol	
21		340,41	341	3,93 ³	++	5,7-Difluoro-2-[1-(3- metil-bencil)-piperidin-2-il]-1 H-indol	

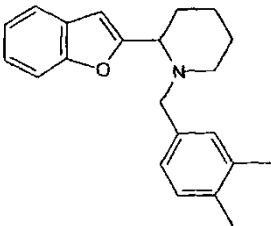
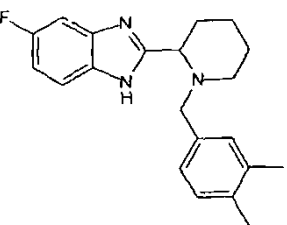
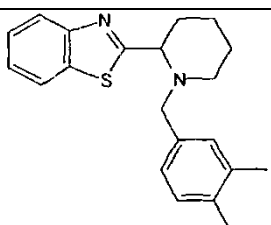
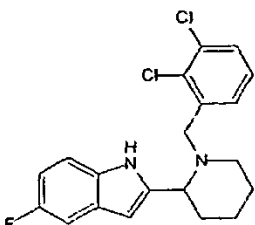
22		340,41	341	3,91 ³	++	5,7-Difluoro-2-[1-(4-metil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-indol	
23		354,44	355	4,18 ³	+++	2-[1-(3,4-Dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-5,7-difluoro-1H-indol	
24		354,44	355	4,11 ³	+++	2-[1-(3,4-Dimetilbencil)-piperidin-2-il]-4,7-difluoro-1H-indol	
25		362,47	363	3,73 ³	+++	Etil éster de ácido 4-[2-(1H-Indol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-benzoico	
26		320,43	321	3,17 ³	+++	2-[2-(1H-Indol-2-il)-6-metil-piperidin-1-ilmetil]-fenol	
27		332,49	333	3,67 ³	++++	2-[-(3,4-Dimetilbencil)-6-metil-piperidin-2-il]-1H-indol	

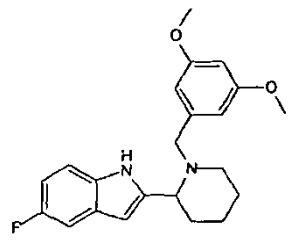
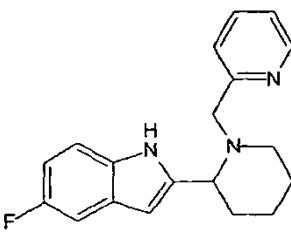
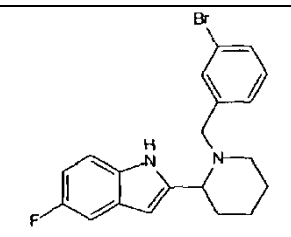
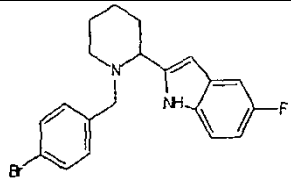
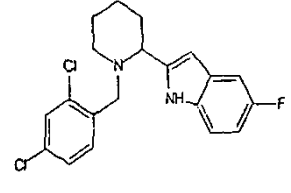
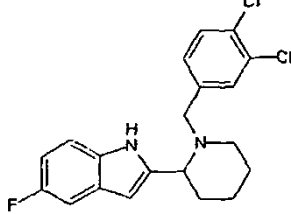
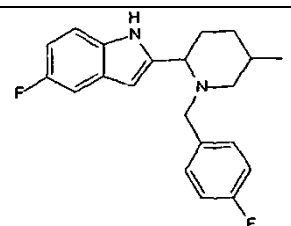
28		352,45	353	3,94 ³	+++	5-Fluoro-2-[1-(2-metoxi-bencil)-6-metil-piperidin-2-il]-1H- indol	
29		338,42	339	3,16 ³	+++	2-[2-(5-Fluoro-1H-indol-2-il)-6-metil-piperidin-1- ilmetil]-fenol	
30		336,45	337	3,52 ³	++++	5-Fluoro-2-[6-metil- 1-(3-metilbencil)-piperidin-2-il]-1H-indol	
31		367,42	368	3,09 ³	+++	5-Fluoro-2-[6-metil- 1-(3-nitro-bencil)-piperidin-2-il]- 1H-indol	
32		347,43	348	2,98 ³	+++	4-[2-(5-Fluoro-1H-indol-2-il)-6-metil-piperidin-1-ilmetil]-benzonitrilo	
33		400,52	402	2,71 ³	+++	5-Fluoro-2-[1-(4-metanosulfonil-bencil)- 6-metil-piperidin-2-il]- 1H-indol	

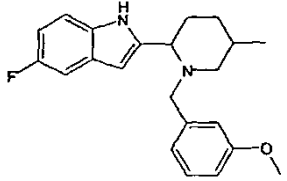
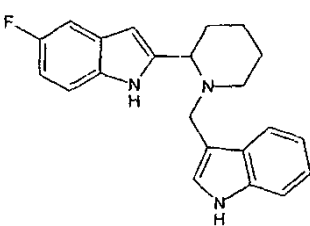
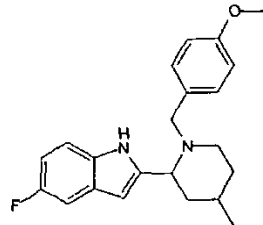
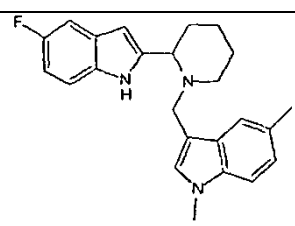
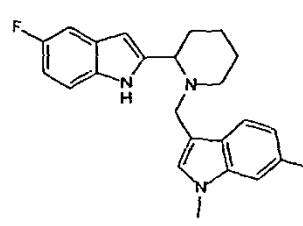
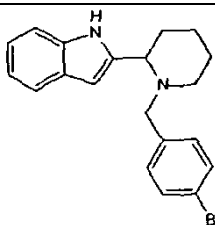
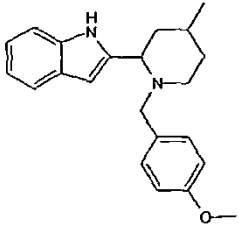
34		366,48	367	3,67 ³	+++	2-[1-(4-Ethoxy-bencil)-6- metil-piperidin-2-il]-5-fluoro-1H-indol	
35		394,49	395	3,40 ³	+++	Etil éster de ácido 4-[2-(5-Fluoro-1H-indol-2-il)-6-metil-piperidin-1- ilmetil]-benzoico	
36		340,41	341	3,73 ³	++++	5-Fluoro-2-[1-(4-fluoro- bencil)-6- metil- piperidin-2-il]-1H-indol	
37		358,40	359	3,33 ³	+++	2-[1-(2,4-Difluoro-bencil)-6-metil-piperidin-2-il]-5-fluoro- 1H-indol	
38		326,41	327	3,38 ³	++++	5-Fluoro-2-(6-metil- 1-(5-metil-furan-2- ilmetil)-piperidin-2-il)- 1H-indol	
39		356,87	358	3,99 ³	+++	2-[1-(4-Clorobencil)-6- metil-piperidin-2-il]-5- fluoro-1H-indol	

40		352,45	353	3,32 ³	++++	5-Fluoro-2-[1-(3-metoxibencil)-6-metil-piperidin-2-il]-1H- indol	
41		323,41	324	2,34 ³	+++	5-Fluoro-2-(6-metil-1- piridin-3-ilmetil- piperidin-2-il)-1H-indol	
42		351,40	352	3,49 ³	++	4-[2-(4,7-Difluoro-1H- indol-2-il)-piperidin-1- ilmetil]-benzonitrilo	
44 *		236,26	237	2,25 ³	+++	4,7-Difluoro-2-piperidin-2-il-1H-indol	
* 45		232,30	233	2,29 ³	+++	5-Fluoro-2-(6-metil- piperidin-2-il)-1 H-indol	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.70 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 7.7, 1.2, 1H), 6.92-6.83 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.08 (dd, J = 6.5, 1.5, 1H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.36.1.23 (m, 1H), 0.73 (d, J = 4.5, 3H).

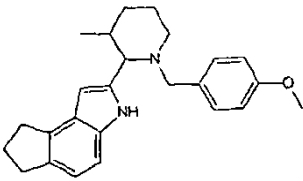
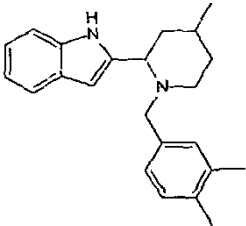
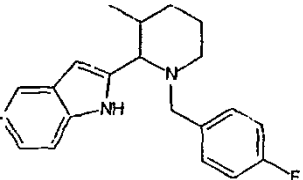
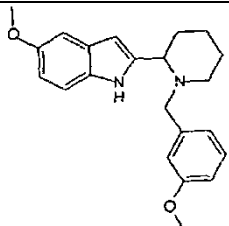
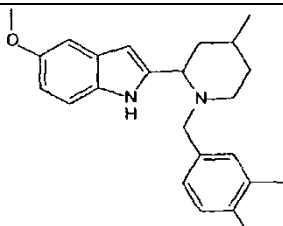
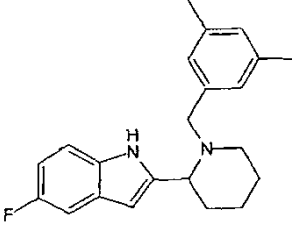
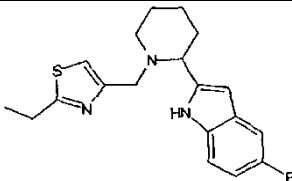
46		336,45	337	3,57 ³	+++	5-Fluoro-2-[6-metil- 1-(4-metil-bencil)-piperidin-2-il]- 1H-indol	
47		339,41	340	2,67 ¹ 1,57 ²	+++	5-Fluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-piperidin-2-il]-1H-benzoimidazol	
48		321,42	322	2,85 ¹ 1,67 ²	+++	2-Benzofura n-2-il-1-(4-metoxibencil)-piperidina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.57 (dd, J = 10.2, 8.5, 2H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.5, 2H), 6.85-6.80 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (d, J = 13.0, 1H), 3.53 (t, J = 6.0, 1H), 3.05 (d, J = 13.3, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 3H), 1.62-1.31 (m, 3H).
49		327,38	328	2,69 ¹ 1,57 ²	++++	5-Fluoro-2-[1-(4-fluoro- bencil)-piperidin-2-il]- 1H-benzoimidazol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO, TFA intercambiado) δ 7.69 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 3H), 4.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 3H), 1.65-1.53 (m, 1H).

50		319,45	320	3,12 ¹ 1,76 ²	+++	2-Benzofuran-2-il-1-(3,4-dimetil-bencil)-piperidina	
51		337,44	338	2,99 ¹ 1,66 ²	++++	2-[1-(3,4-Dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-5-fluoro-1H-benzoimidazol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO, TFA intercambiado) δ 7.74 (dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.15 (m, 1H), 7.18-7.06 (m, 3H), 4.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.46-4.19 (m, 2H), 3.57 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.30-3.17 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.25-1.99 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.96-1.85 (m, 3H), 1.77-1.60 (m, 1H).
52		336,50	338	3,55 ¹ 2.012	++	2-[1-(3,4-Dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-benzotiazol	
54		377,29	378	3,80 ³	+++	2-[1-(2,3-Dicloro-bencil)-piperidin-2-il]-5- fluoro-1H-indol	

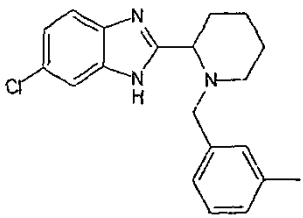
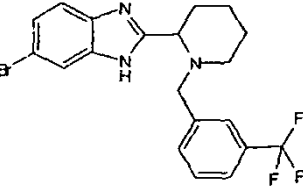
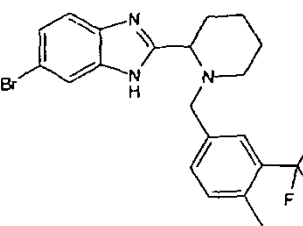
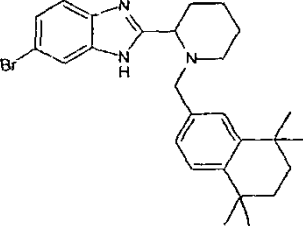
55		368,45	369	3,59 ³	+++	2-[1-(3,5-Dimethoxybenzyl)-piperidin-2-yl]-5-fluoro-1H-indol	
56		309,39	310	2,88 ³	+++	5-Fluoro-2-(1-(pyridin-2-ylmethyl)piperidin-2-yl)-1H-indol	
57		387,29	388	3,73 ³	+++	2-[1-(3-Bromobenzyl)-piperidin-2-yl]-5-fluoro-1H-indol	
58		387,29	388	3,79 ³	+++	2-[1-(4-Bromobenzyl)-piperidin-2-yl]-5-fluoro-1H-indol	
59		377,29	378	3,86 ³	++	2-[1-(2,4-Dichlorobenzyl)-piperidin-2-yl]-5-fluoro-1H-indol	
60		377,29	378	3,96 ³	++	2-[1-(3,4-Dichlorobenzyl)-piperidin-2-yl]-5-fluoro-1H-indol	
61		340,41	341	3,63 ³	+++	5-Fluoro-2-[1-(4-fluorobenzyl)piperidin-2-yl]-1H-indol	

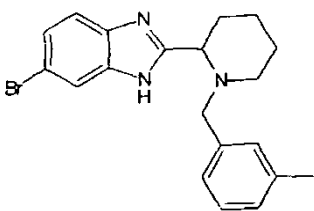
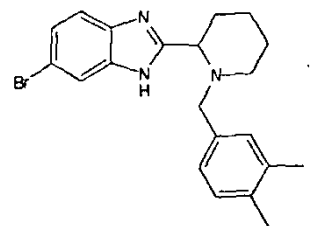
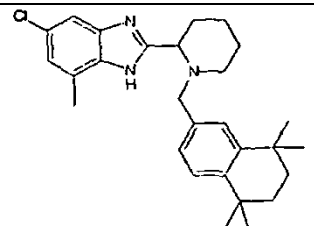
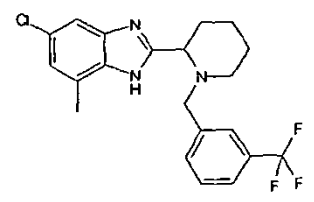
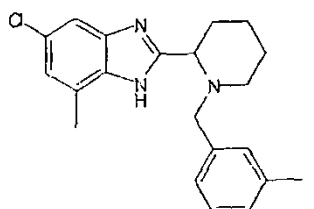
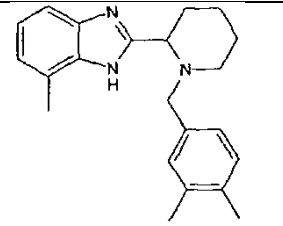
62		352,45	353	3,65 ³	++	5-Fluoro-2-[1-(3-metoxibencil)-5-metil-piperidin-2-il]-1H- indol	
63		347,43	348	3,46 ³	+++	5-Fluoro-2-[1-(1H-indol-3-ilmetil)-piperidin-2-il]-1H-indol	
64		352,45	353	3,66 ³	+++	5-Fluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-4-metil-piperidin-2-il]-1H- indol	
65		375,49	376	3,94 ³	+++	3-[2-(5-Fluoro-1 H-indol-2-il)-piperidin-1- ilmetil]-1,5-dimetil- 1H-indol	
66		375,49	376	3,90 ³	+++	3-[2-(5-Fluoro-1H-indol-2-il)-piperidin-1-ilmetil]-1,6-dimetil-1H-indol	
67		369,30	370	3,63 ³	+++	2-[1-(4-Bromobencil)-piperidin-2-il]-1H-indol	
68		334,46	335	3,56 ³	+++	2-[1-(4-Metoxibencil)- 4-metil-piperidin-2-il]- 1H-indol	

69		336,45	337	3,89 ³	+++	2-[1-(4-Fluorobenzil)-piperidin-2-il]-4,6-dimetil-1H-indol	
70		322,42	323	3,57 ³	+++	2-[1-(4-Fluorobenzil)-piperidin-2-il]-5-metil-1H-indol	
71		334,46	335	3,63 ³	+++	2-[1-(3-Methoxybenzil)-piperidin-2-il]-5-metil-1H-indol	
72		340,41	341	3,86 ³	++++	5-Fluoro-2-[1-[1-(4-fluoro- Phenil)-etil]-piperidin-2-il]-1H-indol	
73		354,88	356	3,91 ³	++++	5-Cloro-2-[1-(4-metoxi-bencil)-piperidin-2-il]- 1H-indol	
74		368,91	370	4,00 ³	+++	5-Cloro-2-[1-(3-metoxibencil)-4-metil-piperidin-2-il]-1H- indol	
75		340,41	341	3,86 ³	++++	5-Fluoro-2-[1-(4-fluoro- bencil)-piperidin-2-il]-3-metil-1H-indol	

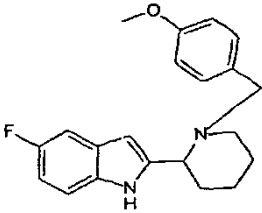
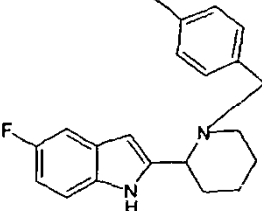
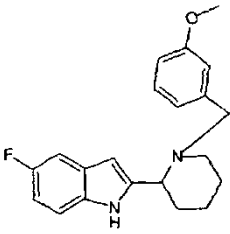
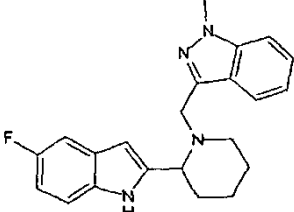
76 *		374,53	376	3,81 ³	++	2-[1-(4-Metoxi-bencil)- 3-metil-piperidin-2-il]-3,6,7,8-tetrahidro-ciclopenta [e]indol	
79		332,49	333	4,05 ³	+++	2-[1-(3,4-Dimetilbencil)-4-metil-piperidin-2-il]-1H- indol	
81		322,42	323	3,66 ³	+++	2-[1-(4-Fluorobencil)-3-metil-piperidin-2-il]-1H- indol	
82		350,46	351	3,06 ³	++++	5-Metoxi-2-[1-(3-metoxi-bencil)-piperidin-2-il]- 1H-indol	
83		362,51	364	3,74 ³	+++	2-[1-(3,4-Dimetilbencil)-4-metil-piperidin-2-il]-5- metoxi-1H-indol	
84		336,45	337	4,00 ³	++++	2-[1-(3,5-Dimetilbencil)-piperidin-2-il]-5-fluoro-1H-indol	
85		343,47	344	3,47 ³	++++	2-[1-(2-Etil-tiazol-4-ilmetil)-piperidin-2-il]- 5-fluoro-1H-indol	

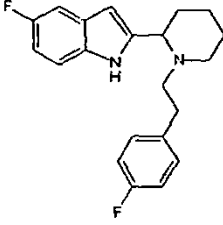
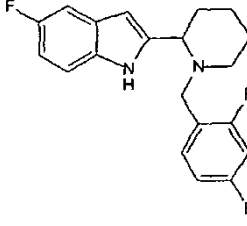
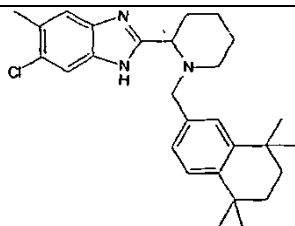
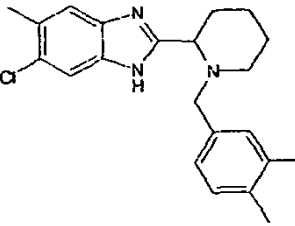
86		333,41	334	3,05 ³	+++	3-[2-(5-Fluoro-1H-indol-2-yl)-piperidin-1-yl]benzonitrilo	
87		350,48	351	3,95 ³	++++	2-[1-(3,4-Dimetilbencil)-4-metil-piperidin-2-il]-5- fluoro-1H-indol	
88		353,89	355	3,20 ¹	++++	6-Cloro-2-[1-(3,4-dimetilbencil)-piperidin-2-il]-1H-benzoimidazol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13.18 (s, 1H), 7.83-7.67 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.26-7.08 (m, 3H), 4.62 (d, J = 9.1, 1H), 4.21 (d, J = 13.2, 2H), 3.42-3.02 (m, 2H), 2.28-2.06
89		393,84	395	3,49 ¹	+++	6-Cloro-2-[1-(3-trifluorometil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-benzoimidazol	
90		407,86	409	3.47 ¹	+++	6-Cloro-2-[1-(4-metil-3-trifluorometil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-benzoimidazol	

91		339,87	341	2,85 ¹	++++	6-Cloro-2-[1-(3-metilbencil)-piperidin-2-il]-1H-benzoimidazol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO, TFA intercambiado) δ 7.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 4H), 4.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.16 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.27-2.07 (m, 6H), 1.84 (d, J = 29.1 Hz, 3H), 1.64-1.53 (m, 1H).
92		438,29	439	3,60 ¹ 1,88 ²	+++	6-Bromo-2-[1-(3-trifluorometil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-benzoimidazol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7.88 (d, J = 1.7, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.7, 1H), 7.73 (d, J=7.9, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 8.6, 1.8, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.39 (d, J = 13.0, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.26 (s, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.63 (s, 1H).
93		452,32	453	3,63 ¹ 1,97 ²	+++	6-Bromo-2-[1-(4-metil-3-trifluorometil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-benzoimidazol	
94		480,49	481	3,89 ¹ 2,13 ²	++	6-Bromo-2-[1-(5,5,8,8- tetrametil-5,6,7,8- tetrahidro-naftalen-2- ilmetil)-piperidin-2-il]-1 H-benzoimidazol	

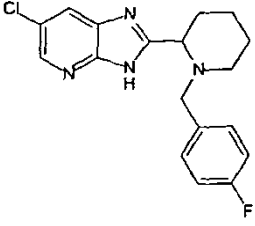
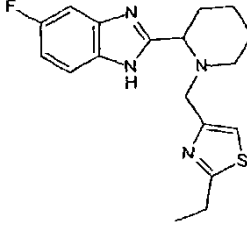
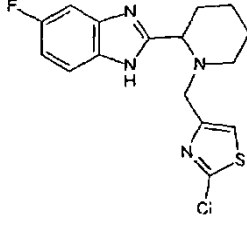
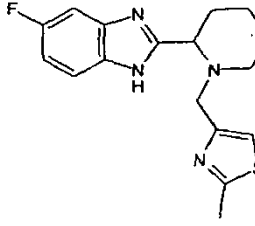
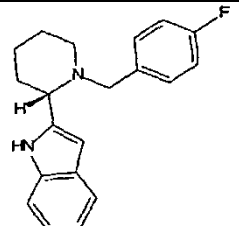
95		384,32	385	3,07 ¹ 1,73 ²	++++	6-Bromo-2-[1-(3-Metil-bencil)-piperidin-2-il]- 1H-benzoimidazol	
96		398,35	399	3,15 ¹ 1,75 ²	++++	6-Bromo-2-[1-(3,4-dimetil- bencil)-piperidin-2-il]- 1H-benzoimidazol	
97		450,07	451	4,05 ¹	+++	5-Cloro-7-metil-2-[1-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2- ilmetil)-piperidin-2-il]- 1H-benzoimidazol	
98		407,86	409	2,04 ²	+++	5-Cloro-7-metil-2-[1-(3-trifluorometil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-benzoimidazol	
99		353,89	355	3,15 ¹ 1,77 ²	+++	5-Cloro-7-metil-2-[1-(3-metil- bencil)-piperidin-2-il]-1H-benzoimidazol	
100		333,48	334	3,04 ¹ 1,80 ²	++++	2-[1-(3,4-Dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-7- metil-1H-benzoimidazol	

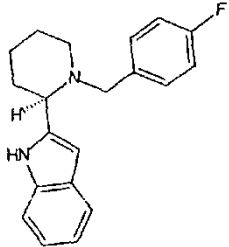
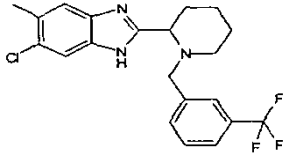
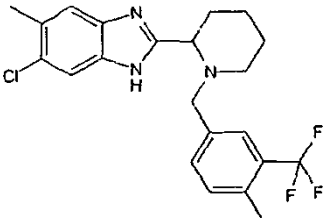
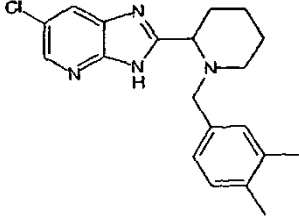
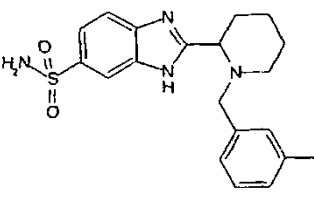
101		323,41	324	2,43 ¹ 1,48 ²	+++	5-Fluoro-2-[1-(1-phenylethyl)-piperidin-2-yl]-1H-benzimidazol	
102		309,39	310	2,37 ¹ 1,48 ²	+++	2-(1-Benzilpiperidin-2-il)-5-fluoro-1H-benzimidazol	
103		351,47	352	2,91 ¹ 1,68 ²	+++	2-[1-(3,4-Dimetilbencil)-piperidin-2-il]-5-fluoro-1-metil- 1H-benzimidazol	
104		323,41	324	2,64 ¹	+++	5-Fluoro-2-(1-fenetil- piperidin-2-il)-1H-azol	
105		367,92	369	3,25 ¹ 1,85 ²	+++	5-Cloro-2-[1-(3,4-dimetilbencil)-piperidin-2-il]-7-metil-1 H-benzimidazol	
106		353,89	355	3,09 ¹ 1,81 ²	++++	6-Cloro-5-metil-2-[1-(3-metil- bencil)-piperidin-2-il]- 1H-benzimidazol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.46 (s, 1H), 7.64-7.38 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.4, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.42-3.40 (m, 1H), 3.00 (d, J = 13.3, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.00 (td, J = 11.3, 2.6, 1H), 1.87-1.74 (m, 3H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 1H).

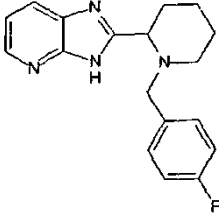
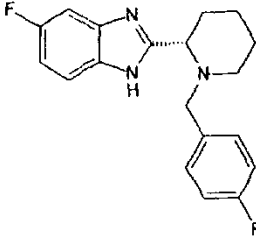
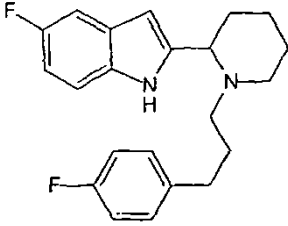
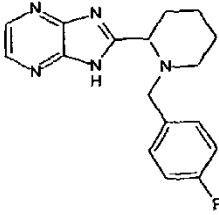
107		338,42	339	3,73 ¹ 1,78 ²	++++	5-Fluoro-2-[1-(4-metoxi- benzil)-piperidin-2-il]- 1H-indol	NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.38 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.40 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.07-6.91 (m, 3H), 6.77(s,1H), 4.47-4.35(s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.12-2.98 (m, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.93-1.80 (s, 2H), 1.78-1.50 (m, 3H).
108		322,42	323	3,84 ¹ 1,83 ²	++++	5-Fluoro-2-[1-(4-metil- benzil)-piperidin-2-il]- 1H-indol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO, TFA salt) δ 11.37 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.50-7.46 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.1, 1H), 7.18 (t, J = 12.8, 5H), 7.03 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.06 (d, J = 8.4, 2H), 2.30 (s, 4H), 2.14 (s, 2H), 1.86 (d, J = 11.5, 2H), 1.66 (d, J = 58.5, 3H).
109		338,42	339	3,73 ¹ 1,77 ²	++++	5-Fluoro-2-[1-(3-metoxibencil)-piperidin-2-il]-1H-indol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO, TFA salt) δ 11.41 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.52-7.28 (m, 3H), 7.08-6.94 (s, 2H), 6.86 (d, J = 7.4, 1H), 6.83-6.75 (d, J = 16.8, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.61 (s, 1H).
110		362,45	363	3,81 ¹ 1,78 ²	++++	3-[2-(5-Fluoro-1 H-indol-2-il)-piperidin-1- ilmetil]-1-metil-1H- indazol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.33 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.6, 1H), 7.57-7.38 (m, 4H), 7.18 (t, J = 7.5, 1H), 7.05 (t, J = 9.1, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.50-4.28 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.92-1.52 (m, 5H).

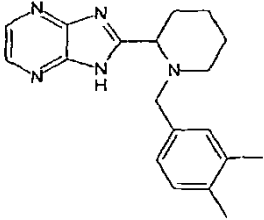
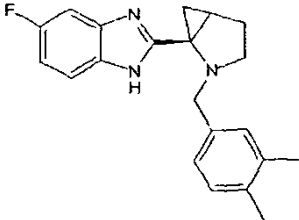
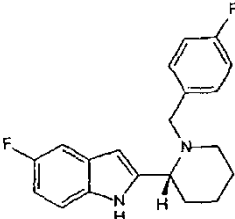
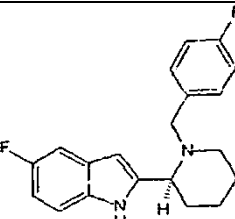
111 *		340,41	341	3,89 ¹ 1,90 ²	+++	5-Fluoro-2-{1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-2-yl}-1H-indol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO, TFA intercambiado) δ 7.40 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.93 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 6.66 (s, 1H), 4.46 (dd, J = 12.2, 2.7 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 1H), 2.10 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.99-1.84 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 1H).
112		344,38	345	3,76 ¹ 1,78 ²	++++	2-[1-(2,4-Difluorobencil)-piperidin-2-yl]-5-fluoro-1H-indol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO, TFA intercambiado) δ 7.49 (dd, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 15.3, 8.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.63 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 13.5 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.33-2.15 (m, 2H), 1.98-1.62 (m, 4H).
113		450,07	451	4.051 2,27 ²	+++	6-Chloro-5-metil-2-[1-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-ylmetil)-piperidin-2-yl]-1H-benzoimidazol	
114		367,92	369	3,28 ¹ 1,89 ²	++++	6-Chloro-2-[1-(3,4-dimetil-bencil)-piperidin-2-yl]-5-metil-1H-benzoimidazol	

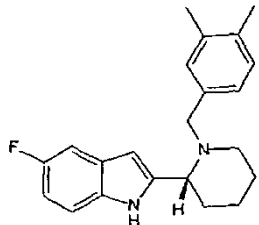
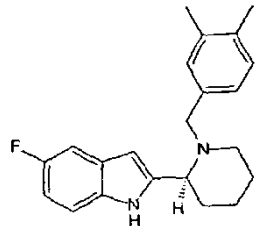
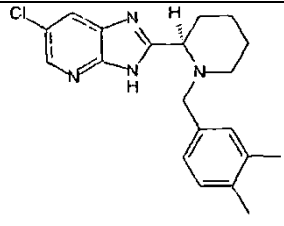
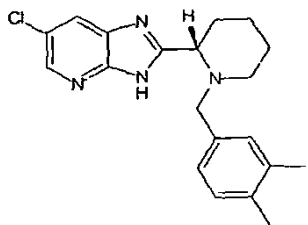
115		438,47	439	2,61 ¹ 1,54 ²	+++	Amida de ácido 2-[1-(3-Trifluoromethyl-benzil)-piperidin-2-il]- 3H-benzimidazol-5-sulfónico	
116		398,53	400	2,32 ¹ 1,44 ²	++ ++	Amida de ácido 2-[1-(3,4-Dimetil-bencil)-piperidin-2-il]- 3H-benzimidazol-5-sulfónico	
117		452,50	453	2,85 ¹ 1,60 ²	++ +	Amida de ácido 2-[1-(4-Metil-3-trifluorometil-bencil)-piperidin-2-il]- 3H-benzimidazol-5-sulfónico	
118		480,67	482	3,36 ¹ 1,89 ²	++ +	Amida de ácido 2-[1-(5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil)-piperidin-2-il]- 3H-benzimidazol-5-sulfónico	
119		337,44	338	3,60 ¹ 1,75 ²	++ ++	2-[(R)-1-(3,4-Dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-5-fluoro-1H-benzimidazol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO, TFA intercambiado) TM 7.73 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.15-7.06 (m, 3H), 4.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.46-4.18 (m, 2H), 3.57 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.25-2.00 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.97-1.85 (m, 3H), 1.77-1.60 (m, 1H).

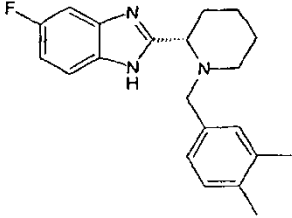
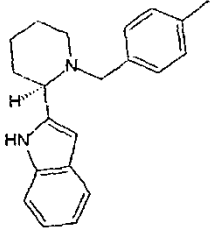
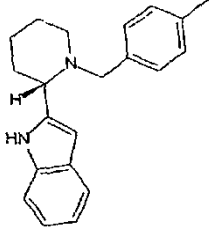
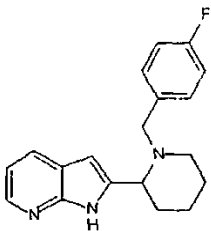
120		344,82	346	2,93 ¹ 1,52 ²	++++	6-Cloro-2-[1-(4-fluoro-bencil)-piperidin-2-il]- 3H-imidazo[4, 5-b]piridina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13.10 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.1, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.44 (d, J = 13.5, 1H), 3.14 (d, J = 13.6, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.06 (td, J = 11.3, 2.8, 1H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 1H), 1.44-1.29 (m, 1H).
121		344,46	345	2,53 ¹ 1,56 ²	++++	2-[1-(2-Etil-tiazol-4-ilmetil)-piperidin-2-il]- 5-fluoro-1H-benzoimidazol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.68 (dd, J = 8.9, 4.8, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 9.3, 2.4, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.33 (q, J = 14.0, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.97 (q, J = 7.5, 2H), 2.28-2.00 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 3H), 1.59 (s, 1H), 1.28 (t, J = 7.5, 3H).
122		350,85	352	2,45 ¹ 1,49 ²	+++	2-[1-(2-Cloro-tiazol-4-ilmetil)-piperidin-2-il]- 5-fluoro-1H-benzoimidazol	
123		330,43	331	2,27 ¹ 1,44 ²	+++	5-Fluoro-2-[1-(2-metil- tiazol-4-ilmetil)-piperidin-2-il]- 1H-benzoimidazol	
124		308,40	309	3,60 ¹ 1,71 ²	+++	2-[(S)-1-(4-Fluoro-bencil)-piperidin-2-il]- 1H-indol	

125		308,40	309	3,65 ¹ 1,72 ²	++++	2-[(R)-1-(4-Fluorobencil)-piperidin-2-il]-1H-indol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.17-7.05 (m, 2H), 7.01 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.60 (d, J = 13, 1H), 3.17 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 3H), 1.66-1.28 (m, 3H).
126		407,86	409	3,65 ¹ 2,02 ²	++++	6-Chloro-5-metil-2-[1-(3-trifluorometil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-benzoimidazol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.46 (d, J = 17.6, 1H), 7.64-7.36 (m, 6H), 3.63-3.58 (m, 1 H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.22 (d, J = 13.9, 1H), 2.85 (d, J = 11.6, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.08 (td, J = 11.3, 2.7, 1H), 1.89-1.76 (m, 3H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.44-1.34 (m, 1H).
127		421,89	423	3,71 ¹ 2,03 ²	+++	6-Chloro-5-metil-2-[1-(4-metil-3-trifluorometil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-benzoimidazol	
128		354,88	356	3,28 ¹ 1,83 ²	++++	6-Chloro-2-[1-(3,4-dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13.25 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.06-6.96 (m, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.18 (d, J = 5.1, 1H), 3.04 (d, J = 13.2, 1H), 2.92-2.83 (m,
129		384,50	386	2,11 ¹	++++	Amida de ácido 2-[1-(3-Metilbencil)-piperidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-sulfónico	

130		310,37	311	2,59 ¹ 1,27 ²	++++	2-[1-(4-Fluorobenzyl)-piperidin-2-yl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.99, 12.62 (2xs, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 5.8, 2H), 7.18 (dd, J = 8.0, 4.8, 1H), 7.09 (t, J = 8.9, 2H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.45 (d, J = 13.6, 2H), 3.13 (d, J = 13.6, 2H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.05 (t, J = 10.1, 1H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.66-1.46 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 1H).
131		327,38	328	3,28 ¹ 1,72 ²	+++	5-Fluoro-2-[(S)-1-(4-fluorobenzyl)-piperidin-2-yl]-1H-benzoimidazol	
132		354,44	355	3,87 ¹ 1,87 ²	++	5-Fluoro-2-[1-[3-(4-fluorophenyl)propyl]-piperidin-2-yl]-1H-indol	
133		311,36	312	1,68 ¹ 1,25 ²	++	2-[1-(4-Fluorobenzyl)-piperidin-2-yl]-1H-imidazo[4,5-b]pyrazine	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13.48 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.37 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 3H), 7.14-7.06 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.48 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.18 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.09 (td, J = 11.2, 2.9 Hz, 1H), 1.94-1.74 (m, 3H), 1.68-1.47 (m, 2H), 1.47-1.32 (m, 1H).

134		321,43	322	2,50 ¹ 1,40 ²	++++	2-[1-(3,4-dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-imidazo[4,5-b]pirazina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO, d-TFA intercambiado) δ 8.46 (s, 2H), 7.22-7.17 (m, 3H), 4.65 (d, J = 10.4, 1H), 4.42 (d, J = 12.9, 1H), 4.11 (d, J = 13.2, 1H), 3.43-3.12 (m, 2H), 2.29-2.12 (m, 8H), 2.08-1.98 (s, 1 H), 1.90-1.75 (s, 2H), 1.70-1.55 (m, 1H).
135		335,42	336	3,55 ¹ 1,80 ²	++	2-[(R)-2-(3,4-Dimetilbencil)-2-aza-biciclo[3.1.0]hex-1-il]-5-fluoro-1H-benzoimidazol	
136		326,39	327	3,65 ¹ 1,77 ²	++++	5-Fluoro-2-[(R)-1-(4-fluoro-bencil)-piperidin-2-il]-1H-indol	¹ H RMN (500 MHz, DMSO) δ 11.22 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.20 (dd, J = 10.0, 2.5, 1H), 7.10 (t, J = 8.9, 2H), 6.85 (td, J = 9.4, 2.5, 1H), 6.37 (d, J = 1.4, 1H), 3.58 (d, J = 13.4, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H), 2.93 (d, J = 13.5, 1H), 2.80 (d, J = 11.6, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 1 H), 1.43-1.32 (m, 1H).
137		326,39	327	3,71 ¹ 1,74 ²	+++	5-Fluoro-2-[(S)-1-(4-fluoro-bencil)-piperidin-2-il]-1H-indol	

138		336,45	337	4,05 ¹ 1,88 ²	++++	2-[(R)-1-(3,4-Dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-5-fluoro-1 H-indol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO, TFA intercambiado) δ 7.71 (dd, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 3H), 4.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.46-4.20 (m, 2H), 3.57 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.29-3.16 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.25-2.01 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.77-1.60 (m, 1 H).
139		336,45	337	4,05 ¹ 1,87 ²	+++	2-[(S)-1-(3,4-Dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-5-fluoro-1H-indol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO, TFA exchanges) δ 7.70 (dd, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.13 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 4.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.40-4.20 (m, 2H), 3.57 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.29-3.12 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.25-2.01 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.77-1.60 (m, 1H).
140		354,88	356	1,61 ²	++++	6-Cloro-2-[(R)-1-(3,4-dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13.2 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.06-6.98 (m, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.19 (d, J = 5.1, 1H), 3.04 (d, J = 13.2, 1H), 2.94-2.83 (m, 3H).
141		354,88	356	1,54 ²	+++	6-Cloro-2-[(S)-1-(3,4-dimetilbencil)-piperidin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13.20 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.05-6.94 (m, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.18 (d, J = 5.0, 1H), 3.00 (d, J = 13.1, 1H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.60-1.24 (m, 3H).

142		337,44	338	3,65 ¹ 1,80 ²	++++	2-[(S)-1-(3,4-Dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-5-fluoro-1H-benzoimidazol	¹ H RMN (400 MHz, DMSO, TFA intercambiado) δ 7.70 (dd, J = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 1H), 7.17-7.03 (m, 3H), 4.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.46-4.17 (m, 2H), 3.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 1H), 2.24-1.96 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.96-1.85 (m, 3H), 1.75-1.61 (m, 1H).
143		304,43	305	3,79 ¹ 1,79 ²	++++	2-[(R)-1-(4-Metilbencil)-piperidin-2-il]-1H-indol	
143		304,43	305	3,79 ¹ 1,79 ²	+	2-[(S)-1-(4-Metilbencil)-piperidin-2-il]-1H-indol	
144		309,39	310	1,63 ¹ 1,54 ²	+++	2-[1-(4-Fluorobencil)-piperidin-2-il]-1H-pirrol[2,3-b]piridina	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 4.7, 1.5, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 1.5, 1H), 7.36 (dd, J = 8.6, 5.5, 2H), 7.24 (dd, J = 9.8, 7.6, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.16-4.02 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.80-1.53 (m, 3H).

⁽¹⁾ Método HPLC (no polar)

Solvente A: Agua + 0.1% de TFA

Solvente B: Acetonitrilo + 0.08% de TFA

Flujo: 1.5 ml/min

Gradiente: 0.0 min 20% B

5.0 min 100% B

5.5 min 100% B

6.0 min 20% B

6.5 min 20% B

Columna: Chromolith Performance RP18e 100-3

⁽²⁾ Método HPLC (polar)

Solvente A: Agua + 0.05% de ácido fórmico

Solvente B: Acetonitrilo + 0.04% de ácido fórmico

Flujo: 2,4 ml/min, Longitud de onda: 220 nm

Gradiente: 0.0 min 4% B

2.8 min 100% B

3.3 min 100% B

3.4 min 4% B

Columna: Chromolith Speed ROD RP18e 50-4.6 mm

⁽³⁾ HPLC/MS

Solvente A: Agua + 0.1% de TFA

Solvente B: Acetonitril + 0.1% de TFA

Flujo: 2 ml/min, Longitud de onda: 254 nm

Gradiente: 0 min 5% B

8 min 100% B

8.1 min 10% B

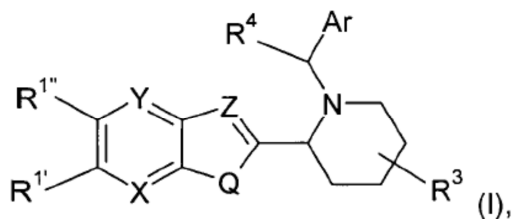
Columna: Chromolith Speed ROD RP18e 50-4.6 mm

⁽⁴⁾ Los Ejemplos números 11, 12, 43, 53, 77, 78, y 80 se omitieron intencionalmente

*: compuesto de referencia no comprendido dentro de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, en donde

R¹, R^{1''}, R², R⁴, R^{5'}, R^{5''} son independientemente H, Hal, OH, CN, NO₂, NH₂, LA, NH(LA), N(LA)₂, COO(LA), SO₂(LA), O(LA), SO₂NH₂, SO₂NH(LA), SO₂N(LA)₂,

X, Y, Z son independientemente CH, C(LA), C(Hal) o N,

Q es NR², O o S,

10 LA es alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono, o donde uno, dos o tres átomos de H pueden ser reemplazados por Hal,

R³ es H o LA,

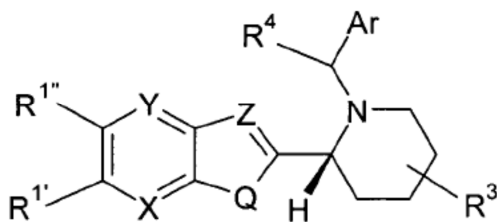
15 Ar es un homo- o heterociclo aromático mono- o bicíclico que tiene 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de N, O y/o S y 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de esqueleto, que pueden ser no sustituidos o, independientemente uno de otro, mono- o disustituidos por R^{5'}, R^{5''},

Hal es F, Cl, Br o I,

con la condición de que dicho compuesto no es

3-etil-2-1 [- (fenilmetil)-2-piperidinil]-1H -indol.

20 2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, que se ajusta a la Fórmula (I')



(I'),

en donde todos los residuos tienen el significado indicado para la Fórmula (I).

25 3. El compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 o 2, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, en las que los residuos no designados con mayor detalle tienen el significado indicado para Fórmula (I), pero en la que

en la Subfórmula 1

- $R^{1'}$, $R^{1''}$ son independientemente H, metilo, F, Cl, Br o SO_2NH_2 ,
o en la Subfórmula 2
 R^4 es H o metilo,
o en la Subfórmula 3
- 5 R^3 es H o metilo,
o en la Subfórmula 4
Ar es fenilo, furilo, piridilo, tiazolilo o indazolilo,
o en la Subfórmula 5
 $R^{5'}$, $R^{5''}$ son independientemente H, F, metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo, hidroxilo o nitro,
10 o en la Subfórmula 6
 $R^{1'}$, $R^{1''}$ son independientemente H, metilo, F, Cl, Br o SO_2NH_2 ,
 R^3 es H o metilo,
 R^4 es H o metilo,
Ar es fenilo, furilo, piridilo, tiazolilo o indazolilo,
- 15 $R^{5'}$, $R^{5''}$ son independientemente H, F, metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo, hidroxilo o nitro,
o en la Subfórmula 7
Q es NR^2 ,
 R^2 es H, metilo o isopropilo,
Z es N,
20 o en la Subfórmula 8
Q es NR^2 ,
 R^2 es H, metilo o isopropilo,
Z es CH,
o en la Subfórmula 9
- 25 Y es CH, C(LA) o C(Hal),
X es CH,
o en la Subfórmula 10
Y es CH, C-CH₃ o C-F,
X es N,
30 o en la Subfórmula 11
Q es NH,
Z es CH,
 $R^{1'}$ es H,
 $R^{1''}$ es F,

o en la Subfórmula 12

Q es NH,

Y es CH,

o en la Subfórmula 13

5 Ar es fenilo,

$R^{5'}$, $R^{5''}$ son independientemente H, F o metilo,

o en la Subfórmula 14

R^3 es H,

R^4 es H,

10 Ar es fenilo,

$R^{5'}$, $R^{5''}$ son independientemente H, F o metilo,

Q es NH;

Y es CH.

15 4. El compuesto de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 o 2, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, en las que los residuos no designados con mayor detalle tienen el significado indicado para Fórmula (I), pero en la que

en la Subfórmula 15

R^3 es H,

20 o en la Subfórmula 16

R^4 es H,

o en la Subfórmula 17

Ar es fenilo,

o en la Subfórmula 18

25 Y es CH, C(LA) o C(Hal),

X es N,

o en la Subfórmula 19

Y es CH, C-CH₃ o CF,

X es CH.

30 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste de:

2-[1-(2-Etil-tiazol-4-ilmetil)-piperidin-2-il]-5-fluoro-1H-benzoimidazol,

2-[1-(2-Etil-tiazol-4-ilmetil)-piperidin-2-il]-5-fluoro-1H-indol,

2-[1-(3,4-Dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-imidazo[4,5-b]pirazina,

amida de ácido 2-[1-(3,4-Dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-sulfónico,

35 2-[1-(3,4-Dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-5-fluoro-1H-benzoimidazol,

- 2-[(R)-1-(3,4-Dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-5-fluoro-1H-benzoimidazol,
 2-[(R)-1-(3,4-Dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-5-fluoro-1 H-indol,
 2-[1-(3-Metil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-indol,
 amida de ácido 2-[1-(3-Metil-bencil)-piperidin-2-il]-3H-benzoimidazol-5-sulfónico,
- 5 2-[1-(4-Fluoro-bencil)-piperidin-2-il]-1H-indol,
 5-Cloro-2-[1-(4-metoxi-bencil)-piperidin-2-il]-1H-indol,
 2-[(R)-1-(4-Fluoro-bencil)-piperidin-2-il]-1H-indol,
 5-Fluoro-2-[(R)-1-(4-fluoro-bencil)-piperidin-2-il]-1 H-indol,
 5-Fluoro-2-[1-(3-metoxi-bencil)-piperidin-2-il]-1H-indol,
- 10 5-Fluoro-2-[1-(4-fluoro-bencil)-6-metil-piperidin-2-il]-1H-indol,
 5-Fluoro-2-[1-(4-metoxi-bencil)-piperidin-2-il]-1H-indol,
 5-Fluoro-2-[1-(4-metil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-indol,
 5-Fluoro-2-[6-metil-1-(3-metil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-indol,
 5-Fluoro-2-[6-metil-1-(5-metil-furan-2-ilmetil)-piperidin-2-il]-1H-indol,
- 15 5-Metoxi-2-[1-(3-metoxi-bencil)-piperidin-2-il]-1H-indol,
 6-Bromo-2-[1-(3,4-dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-benzoimidazol,
 6-Bromo-2-[1-(3-metil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-benzoimidazol,
 6-Cloro-2-[(R)-1-(3,4-dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina,
 6-Cloro-2-[1-(3,4-dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-benzoimidazol,
- 20 6-Cloro-2-[1-(3,4-dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina,
 6-Cloro-2-[1-(3,4-dimetil-bencil)-piperidin-2-il]-5-metil-1H-benzoimidazol,
 6-Cloro-2-[1-(3-metil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-benzoimidazol,
 6-Cloro-2-[1-(4-fluoro-bencil)-piperidin-2-il]-3H-imidazo[4,5-b]piridina,
 6-Cloro-5-metil-2-[1-(3-metil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-benzoimidazol,
- 25 6-Cloro-5-metil-2-[1-(3-trifluorometil-bencil)-piperidin-2-il]-1H-benzoimidazol,
 o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones.
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una o más de las Reivindicaciones 1 a 5, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, como ingrediente activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 7. Un compuesto de acuerdo con una o más de las Reivindicaciones 1 a 5, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa o inflamatoria.
- 35 8. El compuesto para uso de acuerdo con la Reivindicación 7, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste de cáncer, hiperplasia benigna de la piel, restenosis, enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o angiogénesis tumoral, retinopatía diabética, degeneración macular, fibrosis, pancreatitis, artritis, psoriasis.

9. Uso de un compuesto de una o más de las Reivindicaciones 1 a 5, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o inflamatoria.

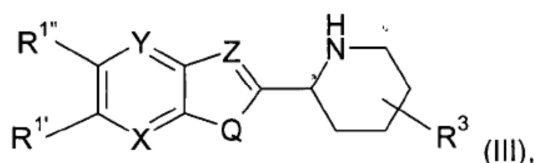
5 10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste de cáncer, hiperplasia benigna de la piel, restenosis, enfermedades relacionadas con vasculogénesis o angiogénesis, angiogénesis tumoral, retinopatía diabética, degeneración macular, fibrosis, pancreatitis, artritis, psoriasis.

11. Conjunto (kit) que consiste de paquetes separados de

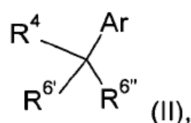
10 a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una o más de las Reivindicaciones 1 a 5, o sus estereoisómeros o tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los anteriores, incluyendo mezclas de los mismos en todas las relaciones, y

b) una cantidad efectiva de un ingrediente adicional activo para medicamentos.

12. Proceso para la fabricación de compuestos de Fórmula (I), en donde un compuesto de Fórmula (III)



15 se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula (II)



a través de aminación,

en donde R^{6'} es un grupo saliente y R^{6''} es H o R^{6'} y R^{6''} forman juntos un grupo saliente, para producir un compuesto de Fórmula (I).