

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 322**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/08 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 211/32 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.07.2014 PCT/EP2014/001882**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2015 WO15018475**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2014 E 14738740 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 3030554**

54 Título: **Derivados de piperidin urea**

30 Prioridad:

07.08.2013 EP 13003949

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

06.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BUCHSTALLER, HANS-PETER y
DORSCH, DIETER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 671 322 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidin urea

Antecedentes de la invención

5 La invención tiene el objetivo de encontrar compuestos novedosos que tengan propiedades valiosas, en particular aquellas que se puedan usar para la preparación de medicamentos.

10 La presente invención se refiere a derivados de piperidin urea que inhiben la actividad de las Tanquirasas (TANK) y la poli(ADP-ribosa)polimerasa PARP-1. Los compuestos de esta invención son por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación. La presente invención también proporciona métodos para preparar estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y los compuestos para uso en el tratamiento de enfermedades que utilizan composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

15 La enzima nuclear poli(ADP-ribosa)polimerasa-1 (PARP-1) es un miembro de la familia de enzimas PARP. Esta creciente familia de enzimas consiste en PARPs tales como, por ejemplo: PARP-1, PARP-2, PARP-3 y Vault-PARP; y Tanquirasas (TANK), tal como, por ejemplo: TANK-1 y TANK-2. PARP también se conoce como poli(adenosina 5'-difosfo-ribosa)polimerasa o PARS (poli(ADP-ribosa) sintetasa).

20 La TANK-1 parece ser necesaria para la polimerización de la poli(ADP-ribosa) asociada al husillo mitótico. La actividad poli(ADP-ribosil)ación de TANK-1 podría ser crucial para la formación y mantenimiento precisos de la bipolaridad del husillo. Adicionalmente, se ha demostrado que la actividad de PARP de TANK-1 es necesaria para la separación normal de los telómeros antes de la anafase. La interferencia con la actividad de PARP de tanquirasa da como resultado mitosis aberrante, que engendra una detención transiente del ciclo celular, probablemente debido a la activación del punto de control del husillo, seguida de la muerte celular. Por lo tanto, se espera que la inhibición de las tanquirasas tenga un efecto citotóxico sobre las células tumorales en proliferación (WO 2008/107478).

Los inhibidores de PARP están descritos por M. Rouleau et al. en Nature Reviews, Volumen 10, 293-301 en estudios clínicos de cáncer (Tabla 2, página 298).

25 De acuerdo con una revisión de Horvath y Szabo (Drug News Perspective 20 (3), abril de 2007, 171-181), los estudios más recientes demostraron que los inhibidores de PARP potencian la muerte de las células cancerosas principalmente porque interfieren con la reparación del ADN en diversos niveles. Estudios más recientes también han demostrado que los inhibidores de PARP inhiben la angiogénesis, ya sea inhibiendo la expresión del factor de crecimiento o inhibiendo las respuestas proliferativas celulares inducidas por factores de crecimiento. Estos hallazgos también pueden tener implicaciones en el modo de los efectos anticancerosos de los inhibidores de PARP in vivo.

30 También un estudio de Tentori et al. (Eur. J. Cancer, 2007, 43 (14) 2124-2133) muestra que los inhibidores de PARP anulan la migración inducida por VEGF o factor de crecimiento placentario y previenen la formación de redes tipo túbulo en sistemas basados en células y deterioran la angiogénesis in vivo. El estudio también demuestra que la angiogénesis inducida por factores de crecimiento es deficiente en ratones con eliminación de PARP-1. Los resultados del estudio proporcionan evidencia para apuntar a PARP para anti-angiogénesis, agregando novedosas implicaciones terapéuticas al uso de inhibidores de PARP en el tratamiento del cáncer.

35 Es bien conocido que los defectos en las rutas de señalización conservadas desempeñan papeles clave en los orígenes y el comportamiento de esencialmente todos los cánceres (E.A. Fearon, Cancer Cell, Vol. 16, Issue 5, 2009, 366-368). La ruta Wnt es un objetivo para la terapia contra el cáncer. Una característica clave de la ruta Wnt es la proteólisis regulada (degradación) de la β -catenina por el complejo de destrucción de β -catenina. Las proteínas como WTX, APC o Axin están involucradas en el proceso de degradación. Una degradación adecuada de la β -catenina es importante para evitar una activación inapropiada de la ruta Wnt que se ha observado en muchos cánceres. Las tanquirasas inhiben la actividad de Axin y, por lo tanto, inhiben la degradación de β -catenina.

40 En consecuencia, los inhibidores de la tanquirasasa aumentan la degradación de la β -catenina. Un artículo en la revista *Nature* no solo ofrece nuevos conocimientos importantes sobre las proteínas que regulan la señalización de Wnt, sino que también respalda además el enfoque para antagonizar los niveles de β -catenina y la localización a través de moléculas pequeñas (Huang et al., 2009; Nature, Vol 461, 614-620). El compuesto XAV939 inhibe el crecimiento de células DLD-1-cancerosas. Se encontró que XAV939 bloqueó la acumulación estimulada por Wnt de β -catenina al aumentar los niveles de las proteínas AXIN1 y AXIN2. El trabajo subsecuente de los autores estableció que XAV939 regula los niveles de AXIN mediante la inhibición de las tanquirasas 1 y 2 (TNKS1 y TNKS2), siendo las dos, miembros de la familia de proteínas poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP) (SJ Hsiao et al. Biochimie 90, 2008, 83-92).

50 Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención y las sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas mientras sean bien tolerados.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que inhiben la Tanquirasa 1 y 2, a composiciones que comprenden estos compuestos, y a los compuestos para uso para el tratamiento de enfermedades y dolencias inducidas por TANK.

5 Los compuestos de la fórmula I pueden usarse además para el aislamiento y la investigación de la actividad o expresión de las TANK. Además, son particularmente adecuados para su uso en métodos de diagnóstico de enfermedades relacionadas con la actividad de TANK no regulada o alterada.

10 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primates, particularmente humanos; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

15 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención puede determinarse mediante pruebas in vitro. Típicamente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto de acuerdo con la invención a diversas concentraciones durante un período de tiempo que sea suficiente para permitir que agentes activos tales como anti IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, usualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Las pruebas in vitro se pueden llevar a cabo usando células cultivadas de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresada se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador.

20 La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es típicamente considerablemente suficiente para reducir la población celular no deseada en el tejido diana mientras se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento generalmente se continúa hasta que se haya producido una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% en la carga celular, y se puede continuar hasta que se detecten esencialmente no más células indeseadas en el cuerpo.

Técnica anterior

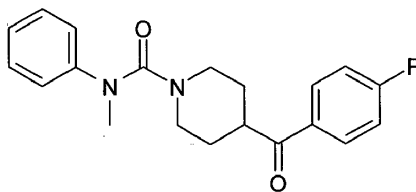
E. Wahlberg et al., Nature Biotechnology (2012), 30(3), 283.

25 H. Bregman et al., Journal of Medicinal Chemistry (2013), 56(3), 1341

Otros inhibidores de la tanquirasa se describen en los documentos WO 2013/012723, WO 2013/010092, WO 2012/076898 y en WO 2013/008217.

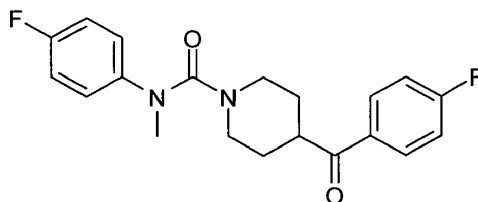
El documento WO2004/033427 describe la preparación de derivados de piperidina 1,4-disustituidos y su uso como inhibidores de 11-βHSD1 para el tratamiento de diabetes y enfermedades relacionadas:

30 4-(4-fluorobenzoil)-N-metil-N-fenil-piperidin-1-carboxamida



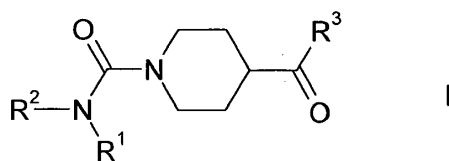
y

4-(4-fluorobenzoyl)-N-(4-fluorofenil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida



35 Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos únicos de acuerdo con la reivindicación 1 cubiertos por la fórmula I



en el cual

R¹ denota A o CH₂COOA,

R², R³ cada uno, independientemente el uno del otro, denotan Ar o Het¹,

- 5 R¹ y R² junto con el átomo de N al que están unidos, denotan un anillo heterocíclico seleccionado de 2,3-dihidro-indolilo o 3,4-dihidro-quinolina,

Het¹ denota piridilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales puede ser mono, di o trisustituido por Hal, A, OH, CN y/o OA,

- 10 Ar denota fenilo, que no está sustituido, o mono, di o trisustituido por Hal, NO₂, CN, A, OR⁴, S(O)_mR⁴, N(R⁴)₂, COA, COOR⁴, CON(R⁴)₂, SO₂N(R⁴)₂, NR⁴COR⁴, NR⁴SO₂A, NR⁴CON(R⁴)₂ y/o Het²,

R⁴ denota H o A',

A denota alquilo ramificado o no ramificado con 1 - 8 átomos C, en donde uno o dos grupos CH- y/o CH₂ no adyacentes pueden ser reemplazados por átomos de N o de O y en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F o Cl,

A' denota alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3 o 4 Átomos de C,

- 15 Het² denota pirazolilo, que puede ser sustituido por A o (CH₂)_nHet³,

Het³ denota pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido por A,

Hal denota F, Cl, Br o I,

m denota 0, 1 o 2,

n denota 1, 2, 3 o 4,

- 20 con la condición de que

se excluyen 4-(4-fluorobenzoil)-N-metil-N-fenil-piperidin-1-carboxamida y 4-(4-fluorobenzoil)-N-(4-fluorofenil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida,

y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

- 25 El asunto objeto actualmente reivindicado se refiere a la definición de las reivindicaciones; toda divulgación, que va más allá del alcance de las reivindicaciones, solo sirve para propósitos de información.

La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

Además, la invención se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I.

- 30 El término solvatos de los compuestos se refiere a aducciones de moléculas de solvente inertes sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos.

Se entiende que la invención también se refiere a los solvatos de las sales. El término derivados farmacéuticamente aceptables se refiere a, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención.

- 35 La expresión "cantidad efectiva" indica la cantidad de un medicamento o de un ingrediente activo farmacéutico que causa en un tejido, sistema, animal o humano, una respuesta biológica o médica que se busca o desea, por ejemplo, por un investigador o médico.

Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" indica una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

- 40 tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, condición, queja, trastorno o efectos colaterales o también la reducción en el avance de una enfermedad, queja o trastorno.

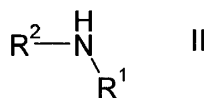
La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" también abarca las cantidades que son efectivas para aumentar la función fisiológica normal.

La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

5 Estas son particularmente preferiblemente mezclas de compuestos estereoisoméricos.

"Tautómeros" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que están en equilibrio entre sí. Las concentraciones de las formas isoméricas dependerán del entorno en el que se encuentre el compuesto y pueden ser diferentes dependiendo de, por ejemplo, si el compuesto es un sólido o está en una solución orgánica o acuosa.

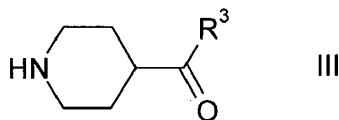
10 La divulgación se refiere a los compuestos de la fórmula I y sus sales y a un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula I y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II



en la que R¹ y R² tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar

15 con un compuesto de fórmula III



en la que R³ tiene los significados indicados en la reivindicación 1,

y con fosgeno o trifosgeno,

y/o

20 una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

Anteriormente y más adelante, los radicales R¹, R², R³ tienen los significados indicados por la fórmula I, a menos que se indique expresamente otra cosa.

25 A denota alquilo, este es no ramificado (lineal) o ramificado, y tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C. A indica preferiblemente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, adicionalmente también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además, preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo. A muy particularmente de manera preferible, denota alquilo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Además, A denota preferiblemente CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH o 30 CH₂CH₂OCH₃. A preferiblemente también denota alquilo no ramificado o ramificado con 1 - 8 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH₂ pueden ser reemplazado por átomos de O.

R¹ denota preferiblemente metilo, etilo, 2-hidroxietilo o CH₂COOEt.

R² preferiblemente denota Ar.

R³ preferiblemente denota Ar.

35 R³ de forma particularmente preferible denota Ar o Het¹.

R⁴ denota preferiblemente H, metilo, etilo, propilo o butilo.

40 Ar denota preferiblemente 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-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, 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, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, adicionalmente de

manera preferible 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-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-iodofenilo, 3,6-di-cloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar preferiblemente además denota fenilo, que no está sustituido o está mono- o disustituido por Hal, CN, A, OA, NHSO₂A y/o Het².

10 Het¹ denota preferiblemente piridilo, que puede ser monosustituido por OA.

A lo largo de la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes entre sí.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden tener lugar en diversas formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

15 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y también los materiales de partida para su preparación se preparan, además, por métodos conocidos per se, como se describe en la literatura (por ejemplo, en los trabajos estándar, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos bajo las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También se puede hacer uso de variantes conocidas per se que no se mencionan aquí con mayor detalle.

Los compuestos de partida de la fórmula II y III son generalmente conocidos. Sin embargo, si son novedosos, pueden prepararse por métodos conocidos per se.

Los compuestos de la fórmula I se pueden obtener preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III y con fosgeno o trifosgeno.

25 La reacción generalmente se lleva a cabo en presencia de un agente de unión a ácido, preferiblemente una base orgánica, tal como DIPEA, trietilamina, dimetilanimina, piridina o quinolina.

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

30 Dependiendo de las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción es entre unos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30° y 140°, típicamente entre -10° y 60°, en particular entre aproximadamente 0° y aproximadamente 30°.

35 Ejemplos de solventes inertes adecuados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres, tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicol éteres, tales como etilenglicol monometilo o monoetil éter, etilenglicol dimetil éter (diglyme); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos, tales como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes.

40 Se da preferencia particular a acetonitrilo, 1,2-dicloroetano, diclorometano y/o DMF.

Sales farmacéuticas y otras formas

45 Los dichos compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se preparan en su mayor parte por métodos convencionales. Si el compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 contiene un grupo carboxilo, se puede formar una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición de base. Tales bases son, 50 por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, que incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, etóxido de potasio y propóxido de sodio; y varias bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 están igualmente incluidas. En el caso de ciertos compuestos de la fórmula I de acuerdo con la

reivindicación 1, se pueden formar sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoaril-sulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 incluyen lo siguiente: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforo, cangrel sulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentano propionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, formiato, galacterato (del ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftaleno sulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoate, pectinate, persulfate, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, falato, pero esto no representa una restricción.

Adicionalmente, las sales de base de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, pero esto no pretende representar una restricción. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a amonio; las sales de metales alcalinos, sodio y potasio, y las sales de metales alcalinotérreos, calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que se derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, que también incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, arginina, betaina, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris (hidroximetilo) metilamina (trometamina).

Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse usando agentes tales como haluros de (C_1-C_4) alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y tert-butilo; di (C_1-C_4) alquilsulfatos, por ejemplo dimetilo, dietil y diamil sulfato; Haluros de ($C_{10}-C_{18}$)alquilo, por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril (C_1-C_4) alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tanto los compuestos solubles tanto en agua como en aceite de acuerdo con la invención se pueden preparar usando tales sales.

Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que son preferidas incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilito y trometamina, pero esto no pretende representar una restricción.

Se da preferencia particular a clorhidrato, diclorhidrato, hidrobromuro, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se preparan poniendo la forma de la base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre puede regenerarse poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en un cierto aspecto de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales corresponden por lo demás a las respectivas formas de base libre de las mismas.

Como se menciona, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de bases de compuestos ácidos de acuerdo con la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal de una manera convencional. El ácido libre se puede regenerar poniendo la forma de sal en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de una manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en un cierto aspecto de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales corresponden por lo demás a las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Las formas de sales múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato.

5 Con respecto a lo expuesto anteriormente, se puede ver que la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente conexión significa un ingrediente activo que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas sobre el ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo usado anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proporcionar este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica. en el cuerpo.

Isótopos

Además, se pretende que un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 incluya formas marcadas con isótopo de los mismos. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 es idéntica a este compuesto, aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto han sido reemplazados por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número de masa que difiere de la masa atómica o el número de masa del átomo que generalmente ocurre de forma natural. Los ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles comercialmente y que pueden incorporarse en un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 mediante métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los cuales contiene uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos se pretende que sea parte de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 puede usarse en un número maneras beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en el que, por ejemplo, se ha incorporado un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o medicamento. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono 14 (^{14}C), son particularmente preferidos debido a la preparación simple y excelente detectabilidad. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopo. Una estabilidad metabólica más alta se traduce directamente en una semivida in vivo aumentada o dosificaciones más bajas, que en la mayoría de las circunstancias representarían una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 se puede preparar normalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplo y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un no reactivo marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

El deuterio (^2H) también se puede incorporar en un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto de isótopo cinético primario. El efecto de isótopo cinético primario es un cambio de la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez es causado por el cambio en las energías de estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado usualmente resulta en una reducción de la energía del estado base para un enlace químico y, por lo tanto, causa una reducción en la velocidad de rotura del enlace que limita la velocidad. Si la rotura del enlace se produce en o cerca de una región de punto de ensilladura a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, las relaciones de distribución del producto pueden alterarse sustancialmente. Para la explicación: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$ son típicas. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de la fórmula I que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto in vivo puede modificarse drásticamente y dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Al descubrir y desarrollar agentes terapéuticos, la persona experta en la técnica intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos mientras retiene las propiedades deseables in vitro. Es razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos pobres son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos microsómicos hepáticos in vitro actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de la fórmula I con estabilidad mejorada a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Se obtienen así mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la semivida in vivo ($t/2$), concentración al máximo efecto terapéutico (C_{max}), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC) y F; y en términos de aclaramiento reducido, dosis y costes de materiales.

Lo siguiente pretende ilustrar lo anterior: un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno bencílicos y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los cuales varias

combinaciones de átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de deuterio, de tal manera que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de semivida permiten una determinación favorable y precisa de la medida en que ha mejorado la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta forma, se determina que la semivida del compuesto original se puede extender hasta en un 100% como resultado del intercambio de este tipo de deuterio-hidrógeno.

El intercambio de deuterio-hidrógeno en un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 también se puede usar para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida para disminuir o eliminar metabolitos tóxicos indeseados. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico a través de la escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), se puede suponer razonablemente que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es paso. Se puede encontrar información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno, por ejemplo, en Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-401 1985, Gillette et al, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, and Jarman et al. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Tal unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, particularmente preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto de acuerdo con la invención, dependiendo de la condición tratada, el método de administración y la la edad, el peso y el estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o una dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un ingrediente activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso que es generalmente conocido en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica) métodos. Tales formulaciones se pueden preparar usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con el (los) excipiente (s) o adyuvante (s).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral se pueden administrar como unidades separadas, por ejemplo, cápsulas o tabletas; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos de espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Así, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente del ingrediente activo se puede combinar con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, tal como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, por ejemplo, almidón o manitol. Un sabor, conservante, dispersante y colorante también pueden estar presentes.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla de polvo como se describió anteriormente y llenando con ella envolturas de gelatina conformadas. Los deslizantes y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, pueden agregarse a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado. También se puede añadir un disgregante o un solubilizante, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados, así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, por ejemplo, goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio. Los disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano. Las tabletas se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y prensando toda la mezcla para dar tabletas. Se prepara una mezcla de polvo mezclando el compuesto triturado de una manera adecuada con un diluyente o una base, como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o

un absorbente, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede pasar a través de una máquina de hacer comprimidos, dando grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar que se peguen a los moldes de moldeo de tabletas. La mezcla lubricada se prensa para dar tabletas. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte de flujo libre y luego se pueden presionar directamente para dar tabletas sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Se pueden agregar tintes a estos recubrimientos para poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, se pueden preparar en forma de unidades de dosificación de tal manera que una cantidad dada comprenda una cantidad especificada previamente del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos del sabor, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales.

Las formulaciones de la unidad de dosificación para administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas. La formulación también se puede preparar de tal manera que la liberación se extienda o retrase, por ejemplo, mediante recubrimiento o incrustación de material particulado en polímeros o cera.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y las sales, tautómeros y estereoisómeros de los mismos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos de medicamento direccionados. Tales polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o poli(óxido de etileno) polilisina, sustituidos con radicales de palmitoilo. Los compuestos pueden además acoplarse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioroésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos. de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica se pueden administrar como apósitos independientes para un contacto prolongado y estrecho con la epidermis del receptor. De este modo, por ejemplo, el ingrediente activo puede ser suministrado del apósito mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3 (6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, aspersiones, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento del ojo u otro tejido externo, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento tópico o crema. En el caso de la formulación para dar una pomada, el ingrediente activo se puede emplear bien sea con una base de crema parafínica o miscible en agua. Alternativamente, el ingrediente activo se puede formular para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en el ojo incluyen gotas para los ojos, en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarcan comprimidos para deshacer en la boca, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden administrar en forma de supositorios o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que la sustancia portadora es un sólido comprenden un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de 20-500 micrones, que se administra de la manera en que se toma el rapé, es decir, mediante inhalación rápida a través de los conductos nasales desde un recipiente que contiene el polvo que se encuentra cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora comprenden soluciones de ingrediente activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación abarcan polvos o nieblas finamente particulados, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden administrar como formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de una sola dosis o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se almacenan en estado de secado por congelación (liofilizado), de tal manera que es necesario solamente la adición del líquido estéril portador, por ejemplo agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones de inyección preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

15 Ni que decir tiene que, además de los constituyentes mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender sabores.

20 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 depende de un número de factores, que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la condición precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración, y finalmente es determinado por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención está generalmente en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente típicamente en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg está usualmente de entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad se puede administrar como una dosis única por día o generalmente en una serie de dosis parciales (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de tal manera que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato de la misma se puede determinar como la fracción de la cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la invención per se. Se puede suponer que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras condiciones mencionadas anteriormente.

30 Se puede lograr un tratamiento combinado de este tipo con la ayuda de dispensación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos de acuerdo con la invención.

35 La invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y al menos un ingrediente activo de medicamento adicional.

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

a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y

40 (b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional

El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, conteniendo cada una una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones,

45 y una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

"Tratar", como se usa en el presente documento, significa un alivio, en todo o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentización o interrupción de una progresión adicional o empeoramiento de esos síntomas, o prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

50 El término "cantidad efectiva" en conexión con un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 puede significar una cantidad capaz de aliviar, en todo o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener la progresión o el empeoramiento de esos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad divulgada en la presente, tales como condiciones inflamatorias, condiciones inmunológicas, cáncer o condiciones metabólicas.

En una realización, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 es una cantidad que inhibe una tanquirasa en una célula, tal como, por ejemplo, in vitro o in vivo. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 inhibe la tanquirasa en una célula en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90 % o 99%, en comparación con la actividad de tanquirasa en una célula no tratada. La cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, por ejemplo en una composición farmacéutica, puede estar a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0,005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto en dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral.

Uso

10 Los presentes compuestos son adecuados como ingredientes activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para humanos, en el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

15 La presente invención abarca el uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del cáncer, la esclerosis múltiple, las enfermedades cardiovasculares, el sistema nervioso central lesión del sistema y diferentes formas de inflamación.

Ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto, reacción de hipersensibilidad retardada y similares.

20 También se abarca el uso de los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad inducida por tanquirasa o una condición inducida por tanquirasa en un mamífero. La cantidad terapéutica varía de acuerdo con la enfermedad específica y puede ser determinada por la persona experta en la técnica sin un esfuerzo excesivo.

25 La expresión "enfermedades o condiciones inducidas por tanquirasa" se refiere a condiciones patológicas que dependen de la actividad de una o más tanquirasas. Las enfermedades asociadas con la actividad de la tanquirasa incluyen cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

30 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o inhibición de la modulación de la tanquirasa desempeña un papel.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso para la inhibición de la tanquirasa.

35 La presente invención se refiere específicamente a compuestos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento del cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, sistema nervioso central lesión y diferentes formas de inflamación.

40 Cánceres representativos que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, nódulos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores de origen sanguíneo.

45 Enfermedades cardiovasculares representativas que los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 son útiles para tratar o prevenir incluyen restenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como apoplejía, infarto de miocardio, daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro.

50 Los compuestos descritos de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, que incluyen agentes anticancerosos. Como se usa aquí, el término "agente anticanceroso" se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con cáncer para propósitos de tratar el cáncer.

El tratamiento anticancerígeno definido más arriba se puede aplicar como una monoterapia o puede implicar, además de los compuestos de fórmula I descritos en la presente memoria de acuerdo con la reivindicación 1, cirugía convencional o radioterapia o terapia medicinal. Tal terapia medicinal, por ejemplo una quimioterapia o una terapia direccionada, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

Agentes alquilantes

- 5 tales como altretramina, bendamustina, busulfán, carmustina, clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, improsulfán, tosilato, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfan, mecloretamina, carboquona; apaziquona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobroman, trofosfamida, uramustina, TH-302⁴, VAL-083⁴;

Compuestos de platino

tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatina, oxaliplatino, lobaplatin, nedaplatin, picoplatin, satraplatin; lobaplatin, nedaplatin, picoplatin, satraplatin;

Agentes que alteran el ADN

- 10 tales como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina; amsacrina, brostallicin, pixantrona, laromustin^{1,3};

Inhibidores de la topoisomerasa

tales como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán; amonafida, belotecán, acetato de elliptinio, voreloxina;

- 15 Modificadores de microtúbulos

tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina; fosbretabulina, tesetaxel;

Antimetabolitos

- 20 tales como asparaginasa³, azacitidina, levofolinato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, encitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur; doxifluridina, elaciterabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur^{2,3}, trimetrexato;

Antibióticos contra el cáncer

- 25 tales como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorrubicina, daunorubicina, plicamicina; aclarrubicina, peplomicina, pirarrubicina;

Hormonas/Antagonistas

- 30 tales como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clortrianisen, degarelix, dexametasona, estradiol, fluocortolona fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelina, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tirotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol; acolbifeno, danazol, deslorelina, epitioestanol, orteronel, enzalutamida^{1,3};

Inhibidores de aromatasa

- 35 tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona; formestano;

Inhibidores de quinasa de molécula pequeña

- 40 tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib; afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurin, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurin, motesanib, neratinib, orantinib, perifosine, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, brivanib alaninate, cediranib, apatinib⁴, cabozantinib S-malato^{1,3}, ibrutinib^{1,3}, icotinib⁴, buparlisib², cipatinib⁴, cobimetinib^{1,3}, idelalisib^{1,3}, fedratinib¹, XL-647⁴;

Fotosensibilizadores

tal como metoxsalen³;

porfimer de sodio, talaporfina, temoporfina;

Anticuerpos

5 tales como alemtuzumab, besilesomab, brentuximab vedotin, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, pertuzumab^{2,3};

catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab, ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab^{1,2,3}, onartuzumab^{1,3}, racotumomab¹, tabalumab^{1,3}EMD-525797⁴, nivolumab^{1,3};

10 Citoquinas

tales como aldesleuquina, interferon alfa², interferon alfa2a³, interferon alfa2b^{2,3}; celmoleuquina, tasonermin, teceleuquina, oprelvequina^{1,3}, interferón recombinante beta-1a4;

Conjugados de fármacos

15 tales como denileuquina diftitox, ibritumomab tiuxetan, iobenguane I123, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab, ozogamicin, aflibercept;

cintredequina besudotox, edotreotide, inotuzumab ozogamicin, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, technetium (99mTc) arcitumomab^{1,3}, vintafolide^{1,3};

Vacunas

tales como sipuleuce³; vitespen³, emepepimut-S³, oncoVAX⁴, rindopepimut³, troVax⁴, MGN-1601⁴, MGN-1703⁴;

20 Diversos

alitretinoin, bexaroteno, bortezomib, everolimus, ácido ibandronico, imiquimod, lenalidomida, lentinan, metirosina, mifamurtida, ácido pamidronico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleuce³, sizofiran, tamibaroteno, temsirolimus, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledronico, vorinostat;

25 celecoxib, cilengitide, entinostat, etanidazol, ganetespib, idronoxil, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoin, plitidepsin, pomalidomida, procodazol, ridaforolimus, tasquinimod, telotristat, timalfasin, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valsopodar, gencicina⁴, picibanil⁴, reolisina⁴, clorhidrato de retaspimicina¹³, trebananib^{2,3}, virulizina⁴, carfilzomib^{1,3}, endostatina⁴, immucotello⁴, belinostat³, MGN-1703⁴

¹ Prop. INN (Nombre de Denominación Pública Internacional Propuesto)

² Rec. INN (Nombres de Denominación Pública Internacional Recomendados)

30 ³ USAN (Nombre Adoptado por los Estados Unidos)

⁴ Sin INN.

Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones:

35 ac (acuoso), h (hora), g (gramo), L (litro), mg (miligramo), MHz (Megahertz), mín. (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), L (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropiletilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electroaspersión), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (éter dietílico), EtOH (etanol), HATU (dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b] piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetilamonio) hexafluorofosfato, HPLC (cromatografía líquida de alta rendimiento), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), LC (cromatografía líquida), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), MS (espectrometría de masas), MTBE (metil tert-butil éter), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NMM (N-metil morfolina), RMN (Resonancia Magnética Nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), TA (temperatura ambiente), Rt (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoro borato de 2-(1-H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

Descripción de los ensayos in vitro

Abreviaturas:

GST = Glutatión-S-transferasa

FRET = transferencia de energía por resonancia en fluorescencia

HTRF® = (fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea)

5 HEPES = regulador de ácido 4-(2-hidroxietil) -1-piperazina etanosulfónico

DTT = Ditiotreititol

BSA = albúmina sde suero bovino

CHAPS = detergente;

CHAPS = 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato

10 Streptavidin-XLent® es un conjugado de estreptavidina-XL665 de alto grado para el cual las condiciones de acoplamiento se han optimizado para producir un conjugado con mejores rendimientos para algunos ensayos, particularmente aquellos que requieren alta sensibilidad.

Prueba de actividad bioquímica de Tanquirasa 1 y 2: ensayo de autoparsilación

15 El ensayo de autoparsilación se realiza en dos pasos: la reacción enzimática en la que la Tanquirasa-1 marcada con GST, resp. Tanquirasa-2 transfirió ADP-ribosa biotinilada a sí misma de NAD biotinilado como cosustrato y la reacción de detección donde se resolvió FRET entre criptato se analiza el anti-GST marcado unido a la etiqueta GST de la enzima y la estreptavidina marcada con Xlent® unida al residuo de biotina-parsilación. La actividad de autoparsilación fue detectable directamente a través del aumento en la señal de HTRF.

20 El ensayo de autoparsilación se realiza como formato de ensayo HTRF® de 384 pozos (Cisbio, Codolet, Francia) en placas de microtitulación Greiner de bajo volumen nb de 384 pozos y se utiliza para cribado de alto rendimiento. Tanquirasa-1 marcada con GST 250 nM (1023-1327 aa), respectivamente Tanquirasa-2 marcada con GST 250 nM (873-1166 aa) y bio-NAD 5 µM (Biolog, Life Science Inst., Bremen, Alemania) como el cosustrato se incuba en un volumen total de 5 µl (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, Pluronic F-68 al 0,05%, DTT 1,4 mM, DMSO al 0,5%, pH 7,7) en ausencia o presencia del compuesto de prueba (10 concentraciones de dilución) durante 90 min a 30° C. La
25 reacción se detiene mediante la adición de 1 µl de solución 50 mM de EDTA. 2 µl de la solución de detección (1,6 µM SA-Xlent® (Cisbio, Codolet, Francia), 7,4 nM Anti-GST-K® (Eu-etiquetado anti-GST, Cisbio, Codolet, Francia) en 50 mM HEPES, 800 mM KF, BSA al 0,1%, EDTA 20 mM, CHAPS al 0,1%, pH 7,0). Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, el HTRF se mide con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Alemania GmbH) a una longitud de onda de excitación 340 nm (modo láser) y longitudes de onda de emisión 615 nm y 665 nm. La relación
30 de las señales de emisión está determinada. El valor completo utilizado es la reacción libre de inhibidor. El valor cero farmacológico utilizado es XAV-939 (Tocris) en una concentración final de 5 µM. Los valores inhibidores (IC50) se determinan usando el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

Medición de la inhibición celular de la tanquirasa

35 Como se ha descrito que las tanquirasas modulan el nivel celular de Axin2 (Huang et al., 2009; Nature), el aumento del nivel de Axin2 se usa como lectura para la determinación de la inhibición celular de Tanquirasas en un ensayo basado en Lumindex.

40 Las células de la línea celular de carcinoma de colon DLD1 se cultivan en placas de 96 pozos con $1,5 \times 10^4$ células por pozo. Al día siguiente, las células se tratan con una dilución en serie del compuesto de ensayo en siete pasos como triplicado con una concentración final de DMSO de 0,3%. Después de 24 horas, las células se someten a lisis en regulador de lisis (Tris/HCl 20 mM pH 8,0, NaCl 150 mM, NP40 al 1%, glicerol al 10%) y los lisados se clarifican por centrifugación a través de una placa de filtro de 96 pozos (0,65 µm). La proteína Axin2 se aísla de los lisados celulares mediante la incubación con un anticuerpo monoclonal anti-Axin2 (R & D Systems # MAB6078) que se une a carboxiperlas fluorescentes. Entonces, el Axin2 unido se detecta específicamente con un anticuerpo policlonal anti-Axin2 (Señalización Celular # 2151) y un anticuerpo secundario fluorescente de PE apropiado. La cantidad de proteína
45 Axin2 aislada se determina en una máquina Lumindex²⁰⁰ (Lumindex Corporation) de acuerdo con las instrucciones del fabricante contando 100 eventos por pozo. La inhibición de Tanquirasa por los compuestos de prueba da como resultado niveles más altos de Axin2 que se correlaciona directamente con un aumento de la fluorescencia detectable. Como controles, las células se tratan solo con solvente (control neutro) y con un inhibidor de referencia de Tanquirasa

IWR-2 (3E-06 M) que se refiere como control para el aumento máximo de Axin2. Para el análisis, los datos obtenidos se normalizan frente al control del solvente no tratado y se ajustan para la determinación de los valores de EC₅₀ utilizando el software Assay Explorer (Accelrys).

Descripción del ensayo PARP1

5 Prueba de actividad bioquímica de PARP-1: Ensayo de autoparsilación

El ensayo de autoparsilación se realiza en dos pasos: la reacción enzimática en la que el Parp-1 etiquetado con His transfiere ADP-ribosa/ADP-ribosa biotinilada a sí misma a partir de NAD/NAD biotinilado como cosustrato y la reacción de detección en la que se analiza un FRET resuelto en el tiempo entre el anticuerpo anti-His marcado con criptato unido a la etiqueta His de la enzima y la estreptavidina marcada con Xlent® unida al residuo de biotina-parsilación. La actividad de autoparsilación es detectable directamente a través del aumento en la señal de HTRF.

El ensayo de autoparsilación se realiza como formato de ensayo HTRF® de 384 pozos (Cisbio, Codolet, Francia) en placas de microtitulación de 384 pozos nb Greiner de bajo volumen. Parp-1 etiquetado con His 35 nM (humano, recombinante, Enzo Life Sciences GmbH, Lörrach, Alemania) y una mezcla de bio-NAD 125 nM (Biolog, Life Science Inst., Bremen, Alemania) y NAD 800 nM como co- sustrato se incuban en un volumen total de 6 µl (100 mM de Tris/HCl, 4 mM de cloruro de Mg, 0.01% de IGEPAL® CA630, 1 mM de DTT, 0.5% de DMSO, pH 8, 13 ng/µl de ADN activado (BPS Bioscience, San Diego, US)) en ausencia o presencia del compuesto de prueba (10 concentraciones de dilución) durante 150 min a 23° C. La reacción se detiene mediante la adición de 4 µl de la solución de detención/detección (SA-Xlent® 70 nM (Cisbio, Codolet, Francia), Anti-His-K® 2,5 nM (anti-His marcado con Eu, Cisbio, Codolet, Francia) en HEPES 50 mM, KF 400 mM, BSA al 0,1%, EDTA 20 mM, pH 7,0). Después de 1 h de incubación a temperatura ambiente, el HTRF se midió con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Alemania GmbH) a una longitud de onda de excitación 340 nm (modo láser) y longitudes de onda de emisión 615 nm y 665 nm. La relación de las señales de emisión está determinada. El valor completo utilizado es la reacción libre de inhibidor. El valor farmacológico cero utilizado es Olaparib (LClabs, Woburn, EE. UU.) en una concentración final de 1 µM. Los valores inhibidores (IC₅₀) se determinan usando bien sea el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

25 Descripción del ensayo ELISA de TNKS1 y TNKS2

Prueba de actividad bioquímica de TNKS 1 y 2: actividad ELISA (ensayo de autoparsilación)

Para el análisis de la actividad de autoparsilación de TNKS 1 y 2 se llevó a cabo una ELISA de actividad: en el primer paso, se capturaron TNKS marcadas con GST en una placa recubierta con Glutati6n. Luego, el ensayo de actividad con NAD biotinilado se realiza en ausencia/presencia de los compuestos. Durante la reacción enzimática, el TNT marcado con GST transfiere ADP-ribosa biotinilada a sí misma a partir de NAD biotinilado como cosustrato. Para la detección, se agrega el conjugado de estreptavidina-HRP que se une al TNKS biotinilada y de este modo se captura en las placas. La cantidad de resp biotinilado TNKS autoparsilado se detecta con un sustrato de luminiscencia para HRP. El nivel de la señal de luminiscencia se correlaciona directamente con la cantidad de TNKS autoparsilado y, por lo tanto, con la actividad de TNKS.

El ELISA de actividad se realiza en placas de microtitulación recubiertas con glutati6n de 384 pozos (placa recubierta con captura de glutati6n Express, Biotec, Heidelberg, Alemania). Las placas est6n preequilibradas con PBS. A continuaci6n, las placas se incuban con 50 µl de Tnks-1 marcada con GST 20 ng/pozo (1023-1327 aa, preparada internamente), respectivamente Tnks-2 marcada con GST (873-1166 aa, preparada internamente) en el ensayo regulador (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, Pluronic F-68 al 0,05%, DTT 2 mM, pH 7,7) durante la noche a 4°C. Las placas se lavan 3 veces con PBS-Tween-20. Los pozos se bloquean mediante incubaci6n a temperatura ambiente durante 20 minutos con 50 µl de regulador de bloqueo (PBS, Tween-20 al 0,05%, BSA al 0,5%).

Despu6s, las placas se lavan 3 veces con PBS-Tween-20. La reacci6n enzimática se realiza en 50 µl de soluci6n de reacci6n (HEPES 50 mM, cloruro de Mg 4 mM, 0,05% de Pluronic F-68, DTT 1,4 mM, 0,5% de DMSO, pH 7,7) con 10 µM de bio-NAD (Biolog, Life science Inst., Bremen, Alemania) como cosustrato en ausencia o presencia del compuesto de prueba (10 concentraciones de diluci6n) durante 1 hora a 30° C. La reacci6n se detiene 3 veces lavando con PBS-Tween-20. Para la detecci6n se a6aden 50 µl de 20 ng/µl de estreptavidina, conjugado de HRP (MoBiTec, G6ttingen, Alemania) en PBS/0,05% de Tween-20/BSA al 0,01% y las placas se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente. Despu6s de tres lavados con PBS-Tween-20, se agregan 50 µl de SuperSignal ELISA Femto. Se agrega la soluci6n de sustrato de sensibilidad m6xima (ThermoFisherScientific (Pierce), Bonn, Alemania). Despu6s de una incubaci6n de 1 minuto a temperatura ambiente, las se6ales de luminiscencia se miden con un lector multimodo Envision (Perkin Elmer LAS Alemania GmbH) a 700 nm. El valor completo utilizado es la reacci6n libre de inhibidor. El valor cero farmacol6gico utilizado es XAV-939 (Tocris) en una concentraci6n final de 5 µM. Los valores inhibidores (IC₅₀) se determinan usando bien sea el programa Symyx Assay Explorer® o Condosseo® de GeneData.

Anteriormente y m6s adelante, todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "manipulaci6n convencional" significa: se agrega agua si es necesario, el pH se ajusta, si es necesario, a valores entre 2 y 10,

dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora, y el residuo se purifica por cromatografía sobre sílica gel y/o por cristalización. Valores de R_f en sílica gel; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

- 5 ¹H RMN se registró en un espectrómetro Bruker de 400 MHz, utilizando una señal residual de solvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en ppm con respecto a la señal del solvente residual ($\delta = 2,49$ ppm para ¹H RMN en DMSO-d₆). Los datos de ¹H RMN se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia de la siguiente manera: s (simplete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br (ancho).

Análisis de LCMS:

- 10 Método A: Solvente A: agua + 0.1 % TFA; Solvente B: ACN + 0.1 % TFA; Flujo: 2 ml/min; Gradiente: 0 min: 5 % B, 8 min: 100 % B, 8.1 min: 100 % B, 8.5 min: 5% B, 10 min 5% B.

Columna: XBridge C8, 3.5 μ m, 4.6 x 50 mm;

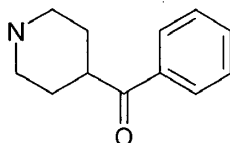
Método B: Solvente A: 10 mM NH₄HCO₃, Solvente B: ACN; Tasa de flujo: 1.0 ml/min

Columna: XBridge C8, 3.5 μ m, 4.6 x 50 mm; HPLC:

- 15 Método A: A-0.1 % TFA in H₂O, B-0.1 % TFA en ACN: Flujo - 2.0 mL/min. Columna: XBridge C8 (50 x 4.6 mm, 3.5 μ m).

Ejemplos

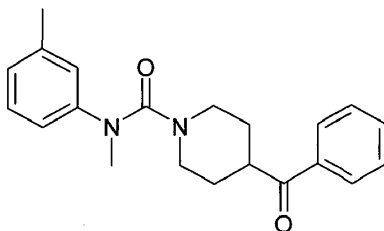
fenil(piperidin-4-il)metanona



- 20 Se añadió ácido 1-acetilpiperidin-4-carboxílico (3,0 g, 0,018 mol) a cloruro de tionilo (10 ml, 0,143 mol) en pequeñas porciones y se agitó durante 4 ha temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo vacío y se co-evaporó con tolueno (2 x 200 ml). El residuo se disolvió (escasamente soluble) en 1,2-dicloroetano y se añadió a la suspensión agitada de cloruro de aluminio anhidro en benceno (20 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 h, se vertió en hielo triturado y se extrajo con cloroformo (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera,
- 25 se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para obtener la goma de color marrón. La goma obtenida se sometió a reflujo durante 6 h con ácido clorhídrico 6 N (60 ml). La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se lavó con dietil éter (100 ml). La parte acuosa se volvió básica con hidróxido de sodio al 10% y se extrajo con dietil éter (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de columna usando sílica gel (60-120) y éter de petróleo/acetato de etilo como
- 30 gradiente de elución para proporcionar el compuesto del título; rendimiento: 1.5 g (45%); LCMS (Método B): 190.3 (M+H), Rt: 2.01 min, pureza: 85.3%; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.45-7.34 (m, 5H), 3.13 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.50-2.48 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 3H), 1.14-1.19 (m, 1H).

Ejemplo 1

metil-m-toluil-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico ("A1")



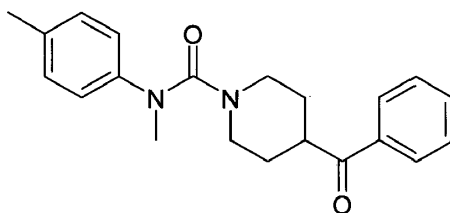
- 35 A una suspensión de fenil (piperidin-4-il) metanona (0,15 g, 0,79 mmol) en DCM (10 ml) se añadió diisopropiletilamina (0,30 g, 2,37 mmol) seguido de trifosgeno (0,23 g, 0,79 mmol) en gotas a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió metil-m-toluil-amina (0,093 g, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 ha temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con bicarbonato de

sodio al 10% (50 ml), HCl 1.5 N (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de columna usando sílica gel (60-120) y éter de petróleo/acetato de etilo como gradiente de elución para proporcionar el compuesto del título; rendimiento: 58 mg (26%); LCMS (Método A): 337.2 (M+H), Rt. 4.93 min, pureza 99.8% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 4.84 min, pureza 99.8% (254 nm);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.94 (t, *J* = 8.52 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 14.68 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 15.32 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 15.48 Hz, 1H), 6.93-6.89 (m, 3H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 2H).

Ejemplo 2

10 metil-p-toluil-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico ("A2")



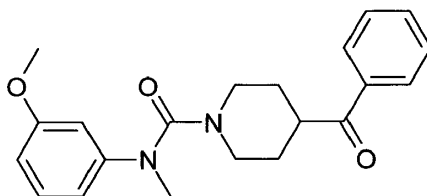
El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.

Rendimiento: 79 mg (35%); LCMS (Método A): 337.3 (M+H), Rt. 5.57 min, pureza: 98.2% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 4.86 min, pureza 97.8% (254 nm);

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.92 (d, *J* = 8.52 Hz, 2H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 1.96 Hz, 2H), 3.70 (d, *J* = 13.00 Hz, 2H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 11.00 Hz, 2H), 1.32-1.22 (m, 2H).

Ejemplo 3

(3-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico ("A3")

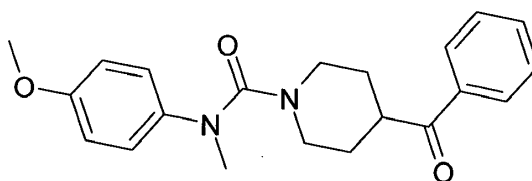


20 El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.
Rendimiento: 56 mg (29 %); LCMS (Método A): 367.0 (M+H), Rt. 4.73 min, pureza 96% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 4.57 min, pureza 98.5 % (254 nm);

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.96-7.94 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.29 (t, *J* = 16.16 Hz, 1H), 6.76-6.71 (m, 3H), 3.88 (d, *J* = 13.48 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.85 (t, *J* = 18.16 Hz, 2H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H).

Ejemplo 4

(4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico ("A4")



30 El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.

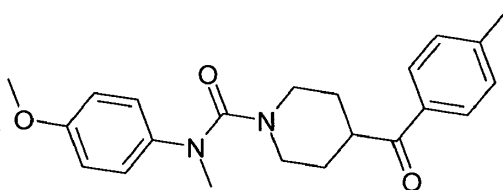
Rendimiento: 28 mg (12%); LCMS (Método A): 353.2 (M+H), Rt. 4.47 min, pureza 98.9% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 4.45min, 99% (254 nm);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.93 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 14.72 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 15.28 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 8.88, Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 12.40 Hz, 2H), 3.73-3.69 (m, 5H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.73 (t, J = 14.16 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 11.08 Hz, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H).

5

Ejemplo 5

(4-metoxi-fenil)-metilamida del ácido 4-(4-metil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("A5")



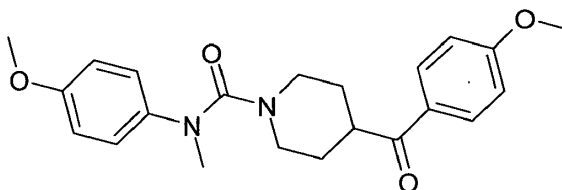
El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.

10 Rendimiento: 132 mg (29%); LCMS (Método A): 367.3 (M+H), Rt. 4.80 min, pureza 99.9% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 4.74 min, 99.8% (254 nm);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 2H), 3.87 (d, J = 13.36 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.68-1.66 (m, 2H).

Ejemplo 6

15 (4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("A6")



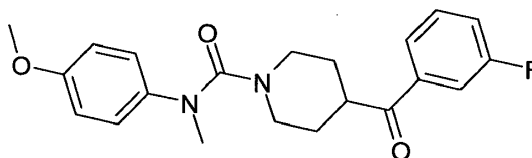
El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.

Rendimiento: 8 mg (16%); LCMS (Método A): 383.3 (M+H), Rt. 4.43 min, pureza 99.7% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 4.42 min, 99.7% (254 nm);

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (dd, J = 8.92 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 9.00 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 8.92 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 8.96 Hz, 2H), 3.90-3.82 (m, 5H), 3.80 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.78-2.71 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H).

Ejemplo 7

(4-metoxi-fenil)-metilamida del ácido 4-(3-fluoro-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("A7")



25

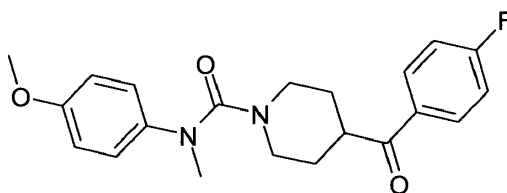
El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.

Rendimiento: 77 mg (17%); LCMS (Método A): 371.3 (M+H), Rt. 4.59 min, pureza 98.3% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 4.76 min, 98.2% (254 nm);

30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.67-7.65 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.26-3.20 (m, 4H), 2.79-2.72 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H).

Ejemplo 8

(4-metoxi-fenil)-metilamida del ácido 4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("A8")



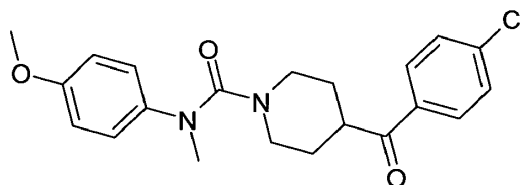
El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.

- 5 Rendimiento: 8 mg (16%); LCMS (Método A): 371.2 (M+H), Rt. 4.63 min, pureza 99.6% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 4.60 min, 99.8% (254 nm);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.94-7.90 (m, 2H), 7.13 (t, $J = 8.64$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 2.04$ Hz, 2H), 6.89-6.87 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.76 (t, $J = 14.44$ Hz, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H).

10 Ejemplo 9

(4-metoxi-fenil)-metilamida del ácido 4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("A9")



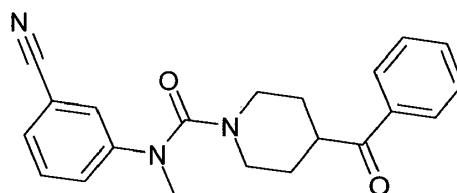
El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.

- 15 Rendimiento: 183 mg (16%); LCMS (Método A): 387.0 (M+H), Rt. 4.93 min, pureza 99.5% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 4.90 min, 99.6% (254 nm);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.84-7.81 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.89-6.87 (m, 2H), 3.87 (t, $J = 13.32$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.79-2.72 (m, 2H), 1.70-1.54 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H).

Ejemplo 10

(3-ciano-fenil)-metil-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico ("A10")

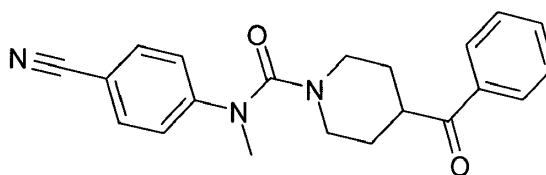


- 20 El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.
Rendimiento: 4 mg (2%); LCMS (Método A): 405.2 (M+H), Rt. 4.76 min, pureza 96.8% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 4.34 min, 94.9% (254 nm);

25 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.98-7.96 (m, 2H), 7.62-7.44 (m, 7H), 3.85 (t, $J = 10.56$ Hz, 2H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.95 (t, $J = 13.36$ Hz, 2H), 1.78-1.58 (m, 2H), 1.57-1.41 (m, 2H).

Ejemplo 11

(4-ciano-fenil)-metil-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico ("A11")



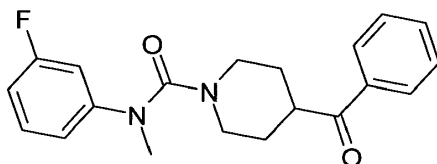
El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.

Rendimiento: 12 mg (5%); LCMS (Método A): 348.0 (M+H), Rt. 4.30 min, pureza 98.6% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 4.46 min, 94.9% (254 nm);

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.98-7.96 (m, 2H), 7.75-7.74 (m, 2H), 7.63 (t, J = 13.48 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 15.20 Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 2H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.95 (t, J = 12.52 Hz, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H).

Ejemplo 12

(3-fluoro-fenil)-metil-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico ("A12")



10

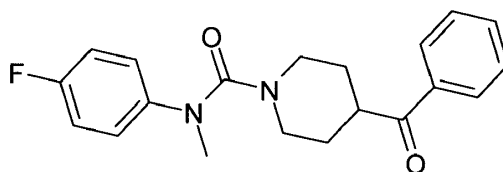
El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.

Rendimiento: 23 mg (10%); LCMS (Método A): 341.3 (M+H), RT. 4.68 min, pureza 99% (254 nm); HPLC (Método B): Rt. 6.09 min, 94.7% (254 nm);

- 15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.91-7.89 (m, 2H), 7.57 (t, J = 9.16 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 15.12 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.90-6.88 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 2H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.87-2.80 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.66-1.63 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 2H).

Ejemplo 13

(4-fluoro-fenil)-metil-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico ("A13")



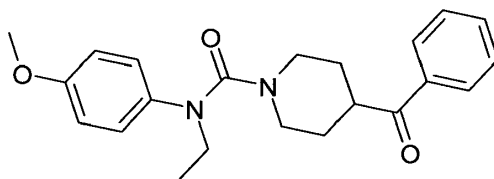
- 20 El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.

Rendimiento: 26 mg (11%); LCMS (Método A): 341.2 (M+H), Rt. 4.70 min, pureza 98.8% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 4.61 min, 98.6% (254 nm);

- 25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.94 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 14.68 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 15.32 Hz, 2H), 7.19-7.17 (m, 4H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.76 (t, J = 23.28 Hz, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 2H).

Ejemplo 14

etil-(4-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico ("A14")



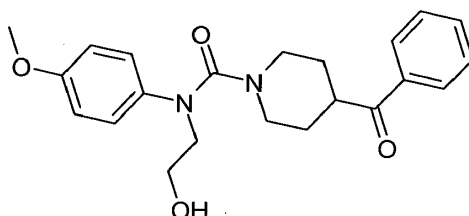
El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.

Rendimiento: 103 mg (42%); LCMS (Método A): 367.2 (M+H), Rt. 4.82 min, pureza 100% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 4.75 min, 100% (254 nm);

- 5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.92 (d, J = 7.44 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 14.72 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 15.40 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 1.96 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 3.32 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 3H), 2.68 (t, J = 23.16 Hz, 2H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 3H).

Ejemplo 15

(2-hidroxi-etil)-(4-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico ("A15")

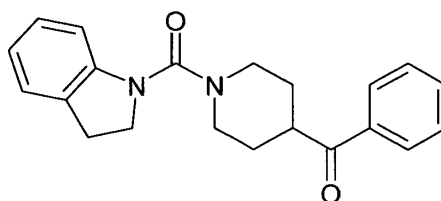


- 10 El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1, purificación a través de HPLC preparativa; rendimiento: 13 mg (17%); LCMS (Método A): 383.2 (M+H), Rt. 4.07 min, pureza 98.2% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 4.04 min, 98% (254 nm);

- 15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.91-7.93 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 2.20, 6.74 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 2.16, 6.78 Hz, 2H), 4.74 (t, J = 5.20 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67-3.70 (m, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.42 (q, J = 12.16 Hz, 2H), 2.66-2.71 (m, 2H), 1.54-1.57 (m, 2H), 1.21-1.27 (m, 2H).

Ejemplos 16

(4-benzoil-piperidin-1-il)-(2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona ("A16")

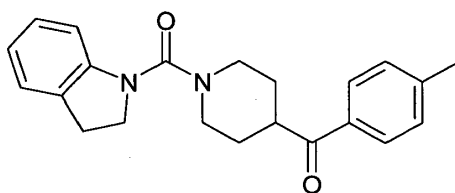


- 20 El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.
Rendimiento: 59 mg (26%); LCMS (Método A): 335.2 (M+H), Rt. 4.78 min, pureza 98.5% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 4.74 min, 98.5% (254 nm);

- 25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.01 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 14.72 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 15.16 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 15.24 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 14.56 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 16.56 Hz, 2H), 3.67-3.76 (m, 3H), 2.96-3.09 (m, 4H), 1.81 (d, J = 11.20 Hz, 2H), 1.55-1.64 (m, 2H).

Ejemplo 17

(2,3-dihidro-indol-1-il)-[4-(4-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-metanona ("A17")



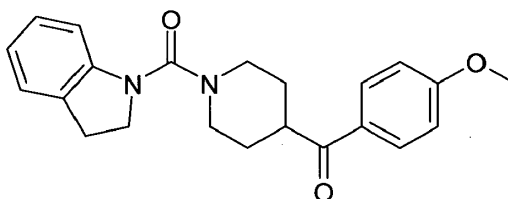
El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.

Rendimiento: 221 mg (52%); LCMS (Método A): 349.2 (M+H), Rt. 5.11 min, pureza 98.6% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 5.05 min, 97.2% (254 nm);

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, $J = 8.24$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.04$ Hz, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 4H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.94-1.86 (m, 4H).

Ejemplo 18

(2,3-dihidro-indol-1-il)-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-metanona ("A18")



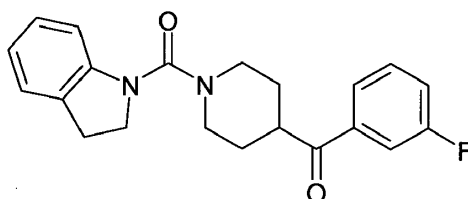
- 10 El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.

Rendimiento: 8 mg (16%); LCMS (Método A): 365.0 (M+H), Rt. 4.70 min, pureza 99.9% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 4.71 min, 99.7% (254 nm);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.97 (d, $J = 8.92$ Hz, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 7.92$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 11.76$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 14.72$ Hz, 1H), 3.97-3.89 (m, 7H), 3.45 (t, $J = 14.36$ Hz, 1H), 1.93-1.88 (m, 4H).

15 Ejemplo 19

(2,3-dihidro-indol-1-il)-[4-(3-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-metanona ("A19")



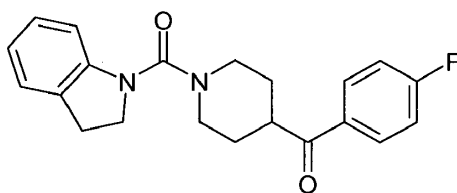
El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.

- 20 Rendimiento: 60 mg (14%); LCMS (Método A): 353.2 (M+H), Rt. 5.01 min, pureza 96.8% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 5.19 min, 96.9% (254 nm);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (d, $J = 7.76$ Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 7.92$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 14.72$ Hz, 1H), 3.97-3.90 (m, 4H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 4H), 1.96-1.87 (m, 4H).

Ejemplo 20

- 25 (2,3-dihidro-indol-1-il)-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-metanona ("A20")



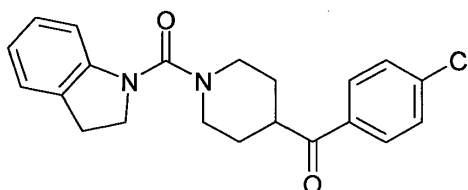
El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.

Rendimiento: 8 mg (16%); LCMS (Método A): 353.2 (M+H), Rt. 4.93 min, pureza 98.9% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 5.19 min, 96.9% (254 nm);

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.03-7.99 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 7.88$ Hz, 2H), 6.93-6.89 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 4H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 4H), 1.93-1.88 (m, 4H).

Ejemplo 21

[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-(2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona ("A21")



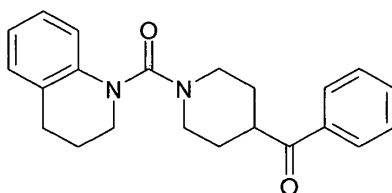
- 10 El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.

Rendimiento: 108 mg (26%); LCMS (Método A): 369.0 (M+H), Rt. 5.18 min, pureza 98% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 5.19 min, 96.9% (254 nm);

^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 7.92-7.90 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.27-7.14 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 7.84$ Hz, 1H), 6.93-6.89 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 4H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 4H), 1.93-1.61 (m, 4H).

15 Ejemplo 22

(4-benzoil-piperidin-1-il)-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona ("A22")



El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 1.

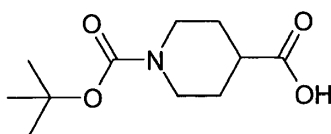
- 20 Rendimiento: 8 mg (16%); LCMS (Método A): 349.2 (M+H), Rt. 4.85 min, pureza 97.3% (254 nm); HPLC (Método A): Rt. 4.84 min, 97.6% (254 nm);

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.98 (t, $J = 8.52$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J = 13.64$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 15.20$ Hz, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 7.92$ Hz, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 3.77 (d, $J = 13.16$ Hz, 2H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 2H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H).

Ejemplo 23

- 25 Síntesis de (4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("A23")

23.1 mono-tert-butil éster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico

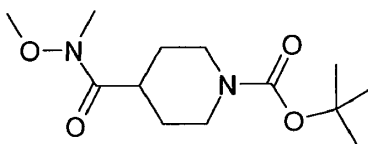


5 A una solución de ácido piperidin-4-carboxílico (20,00 g, 150,20 mmol) en agua (200 ml) se añadió hidróxido de sodio (18,21 g, 450,61 mmol) seguido de anhídrido BOC (38,34 ml, 165,23 mmol) a 0° C gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se acidificó con ácido cítrico al 10%. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua (100 ml) y se secaron bajo succión; rendimiento: 25.0 g (72%), sólido incoloro (producto crudo);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.82 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.77 (dd, *J* = 3.1, 13.3 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.40-1.35 (m, 2H);

LC/MS (Método A): 130.2 (M+H; Masa escindida por BOC), Rt. 3.29 min, pureza 99%.

10 23.2 tert-butil éster del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico

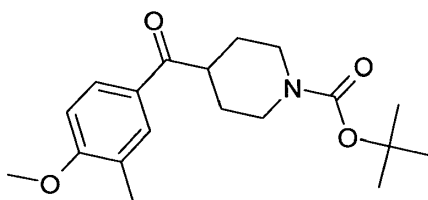


15 A una solución de mono-tert-butil éster de ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (25,00 g, 107,72 mmol) en DMF (250 ml) se añadieron N, N-diisopropiletilamina (57,01 ml, 323,16 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,67 g, 10,77 mmol), clorhidrato de (3-dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida (25,03 g, 129,27 mmol) seguido de la adición de clorhidrato de O, N-dimetil-hidroxiimina (11,68 g, 118,49 mmol) en pequeñas porciones a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Una vez completada la reacción, el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml), se lavó con bicarbonato de sodio al 10% (2 x 200 ml), HCl 0,5 N (2 x 100 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo vacío; rendimiento: 24.0 g (81%), líquido incoloro (producto crudo);

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.15-4.09 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.79-2.72 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.44 (s, 9H);

LC/MS (Método A): 173.2 (M+H; Masa escindida por BOC), Rt. 3.54 min, pureza 99%.

23.3 tert-butil éster del ácido 4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico



25 Se añadieron yodo (0,93 mg) y 5 ml de anisol de 4-bromo-2-metilo (5,96 g, 29,06 mmol) disueltos en THF (40 ml) a una suspensión de virutas de magnesio (0,72 g, 29,06 mmol) en THF seco (40 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego se calentó hasta 50° C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y la solución restante de anisol de 4-bromo-2-metilo en THF se añadió gota a gota durante un período de 20 minutos. La mezcla se agitó durante 2 h adicionales a temperatura ambiente para completar la disolución

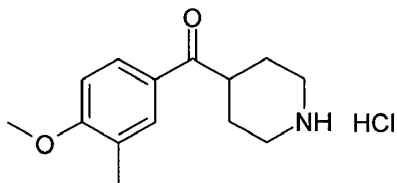
30 de magnesio. Esta solución de reactivo de Grignard se añadió gota a gota a una solución de tert-butil éster del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidina-1-carboxílico (4,00 g, 14,53 mmol) en THF (40,00 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, se enfrió hasta 0°C, se detuvo con una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio al 10% (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo vacío. El material crudo se purificó por cromatografía instantánea usando sílica gel (230-400) y éter de petróleo/acetato de etilo (0-30%) como una elución en gradiente; rendimiento: 1.50 g (30%);

35

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (dd, *J* = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.45 (s, 9H);

40 LC/MS (Método A): 234.3 (M+H; Masa escindida por BOC), Rt. 5.31 min, pureza 99 %.

23.4 clorhidrato de (4-metoxi-3-metil-fenil)-piperidin-4-il-metanona

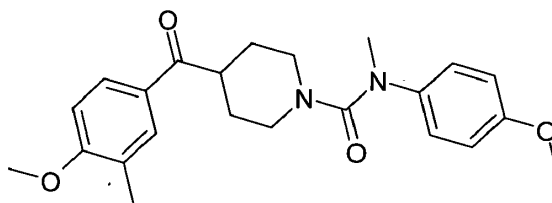


Se agitó una solución de tert-butil éster de ácido 4-(4-metoxi-3-metil-benzoil) -piperidin-1-carboxílico (1,50 g, 4,36 mmol) en dioxano/HCl (3 M, 14,53 ml, 43,60 mmol) a temperatura ambiente durante 6 h bajo atmósfera de nitrógeno. El solvente se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título; rendimiento: 1.10 g (92% producto crudo);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.25 (brs, 1H), 8.92 (brs, 1H), 7.90 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.81-1.78 (m, 2H);

LC/MS (Método A): 234.3 (M+H), Rt. 2.65 min, pureza 98%.

23.5 (4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("A23")

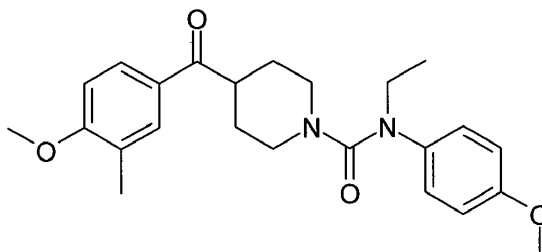


A una solución 4-metoxi-N-metil anilina (0,28 g, 2,01 mmol) en DCM (10 ml) se añadió etil-diisopropilamina (1,61 ml, 9,15 mmol) seguido de trifosgeno (0,66 g, 2,20 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora a 0°C, se añadió clorhidrato de (4-metoxi-3-metil-fenil)-piperidin-4-il-metanona (0,50 g, 1,83 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con agua (100 ml), bicarbonato de sodio al 10% (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó bajo vacío. El material crudo se purificó por columna instantánea usando sílica gel (230-400) y éter de petróleo/acetato de etilo (0-40%) como eluyente; rendimiento: 60 mg (8%);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.82 (dd, $J = 2.1, 8.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 2.2, 6.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 2.1, 6.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.74-3.69 (m, 5H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.73-2.67 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H); LC/MS (Método A): 397 (M+H), Rt. 4.76 min, pureza 100 %.

Ejemplo 24

etil-(4-metoxifenil)-amida del ácido 4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("A24")



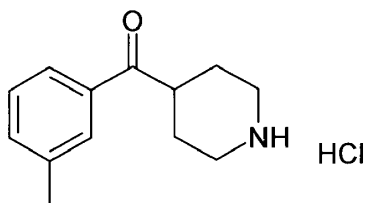
El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 22 a partir de etil-(4-metoxifenil)-amina (0.31 g, 2.01 mmol), etil-diisopropil-amina (1.61 ml, 9.15 mmol), trifosgeno (0.66 g, 2.20 mmol) y clorhidrato de (4-metoxi-3-metil-fenil)-piperidin-4-il-metanona (0.50 g, 1.83 mmol) en DCM (10 mL); Purificación: HPLC preparativa; rendimiento: 40 mg (5%);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.81 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 3H), 6.94-6.90 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.51-3.41 (m, 3H), 2.67 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.52-1.50 (m, 2H), 1.26-1.16 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 6.96$ Hz, 3H);

LC/MS (Método A): 411 (M+H), Rt. 5.06 min, pureza 100%.

Ejemplo 25

25.1 clorhidrato de piperidin-4-il-m-toluil-metanona

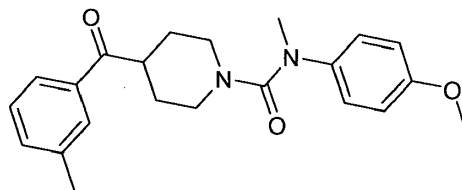


5 El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 23.1. - 23.4.

Rendimiento: 2.80 g (95% producto crudo);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.27 (brs, 1H), 8.98 (brs, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.27 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H); LC/MS (Método A): 204.3 (M+H), Rt. 2.48 min, pureza 100%.

10 25.2 (4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-(3-metil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("A25")



Preparación como se describe para el ejemplo 22 a partir de 4-metoxi-N-metil anilina (0,32 g, 2,27 mmol), etil-diisopropilamina (1,82 ml, 10,33 mmol), trifosgeno (0,75 g, 2,48 mmol) y clorhidrato de piperidin-4-il-m-toluilmetanona (0,50 g, 2,07 mmol) en DCM (10 ml).

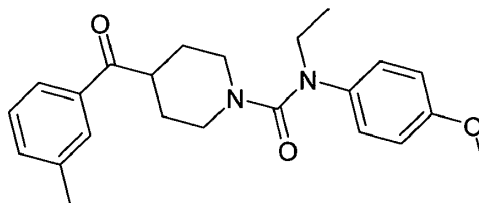
15 Purificación: cromatografía de columna instantánea usando sílica gel (230 - 400) y éter de petróleo/acetato de etilo (0 - 30%) como eluyente; rendimiento: 100 mg (13%);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.73-7.71 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 2.2, 6.8 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 2.2, 6.8 Hz, 2H), 3.73-3.69 (m, 5H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.71 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.57 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H);

20 LC/MS (Método A): 367 (M+H), Rt. 4.76 min, pureza 97%.

Ejemplo 26

etil-(4-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-(3-metil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("A26")



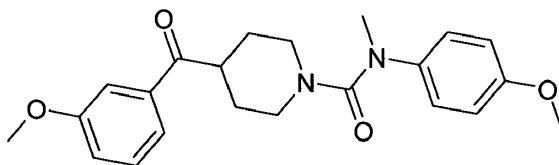
25 El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 22 a partir de etil-(4-metoxifenil)-amina (0.35 g, 2.27 mmol), etil-diisopropil-amina (1.82 ml, 10.33 mmol), trifosgeno (0.75 g, 2.48 mmol) y clorhidrato de piperidin-4-il-m-toluilmetanona (0.50 g, 2.07 mmol) en DCM (10 mL).

Purificación: cromatografía de columna instantánea usando sílica gel (230 - 400) y éter de petróleo/acetato de etilo (0 - 30%) como eluyente; rendimiento: 30 mg (4%);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.72-7.70 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 2.2, 6.7 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 2.2, 6.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 3H), 2.67 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.26-1.17 (m, 2H), 0.97 (t, J = 6.92 Hz, 3H); LC/MS (Método A): 381.2 (M+H), %; Rt. 5.05 min, pureza 97%.

Ejemplo 27

- 5 (4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-(3-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("A27")



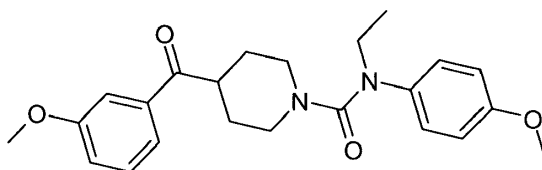
El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 22 a partir de 4-metoxi-N-metil anilina (0.30 g, 2.15 mmol), etil-diisopropil-amina (1.72 ml, 9.76 mmol), trifosgeno (0.71 g, 2.34 mmol) y clorhidrato de (3-metoxi-fenil)-piperidin-4-il-metanona (0.50 g, 1.95 mmol) en DCM (10 mL).

- 10 Purificación: cromatografía de columna instantánea usando sílica gel (230 - 400) y éter de petróleo/acetato de etilo (0 - 40%) como eluyente; rendimiento: 160 mg (21%);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 2.6, 8.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.1, 6.7 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 2.2, 6.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73-3.68 (m, 5H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.72 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 1.58-1.56 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H). LC/MS (Método A): 383.2 (M+H), Rt. 4.52 min, 100%.

15 Ejemplo 28

etil-(4-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-(3-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("A28")



El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 22 a partir de etil-(4-metoxifenil)-amina (0.33 g, 2.15 mmol), etil-diisopropil-amina (1.72 ml, 9.76 mmol), trifosgeno (0.71 g, 2.34 mmol) y clorhidrato de (3-metoxi-fenil)-piperidin-4-il-metanona (0.50 g, 1.95 mmol) en DCM (10 mL).

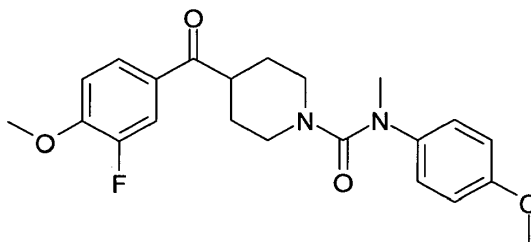
- 20 Purificación: HPLC preparativa; rendimiento: 17 mg (22%);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 2.5, 8.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.1, 6.8 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 2.1, 6.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.51-3.43 (m, 3H), 2.71-2.65 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.26-1.16 (m, 2H), 0.99-0.97 (m, 3H);

- 25 LC/MS (Método A): 397 (M+H), Rt. 4.81 min, pureza 99%.

Ejemplo 29

(4-metoxifenil)-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("A29")



- 30 El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 22 a partir de 4-metoxi-N-metil anilina (0.28 g, 1.97 mmol), etil-diisopropil-amina (1.57 ml, 8.93 mmol), trifosgeno (0.65 g, 2.14 mmol) y clorhidrato de (3-fluoro-4-metoxi-fenil)-

piperidin-4-il-metanona (0.50 g, 1.79 mmol) en DCM (10 mL). Purificación: Cromatografía de columna instantánea usando sílica gel (230-400) y éter de petróleo/acetato de etilo (0-40%) como eluyente; rendimiento: 250 mg (34%);

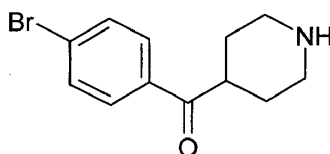
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.82-7.73 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 2.2, 6.8 Hz, 2H), 6.91 (dd, *J* = 2.2, 6.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.73-3.68 (m, 5H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.55 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 1.25-1.22 (m, 2H);

LC/MS (Método A): 401.2 (M+H), Rt. 4.55 min, pureza 97%.

Ejemplo 30

Síntesis de (4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzoil}-piperidin-1-carboxílico ("A30")

10 30.1 (4-bromo-fenil)-piperidin-4-il-metanona

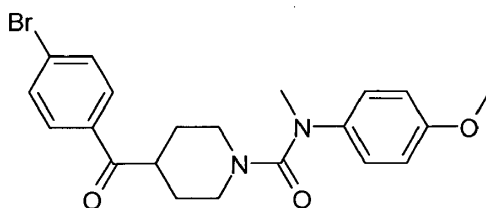


Una mezcla de ácido 1-acetil-piperidin-4-carboxílico (10,00 g, 57,24 mmol) y cloruro de tionilo (20,85 g, 171,73 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h bajo atmósfera de nitrógeno. El cloruro de tionilo se eliminó bajo presión reducida y el residuo se co-distiló con DCM (2 x 200 ml). Luego, este cloruro de ácido se añadió gota a gota a una suspensión de bromobenceno (27,24 g, 171,73 mmol) y cloruro de aluminio anhidro (9,25 g, 68,69 mmol) en DCE (200 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se detuvo en hielo y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo vacío. El residuo negro resultante se tomó en HCl 6 M (200 ml), se sometió a reflujo durante 12 h y se concentró a la mitad de su volumen original. La parte acuosa se alcalinizó con bicarbonato de sodio al 10% y se extrajo con DCM (2 x 200 ml), se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo vacío. El material crudo se purificó por cromatografía de columna usando sílica gel (60-120) y DCM/metanol como gradiente de elución; rendimiento: 3.50 g (21%);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.95-7.92 (m, 2H), 7.78-7.74 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H), 1.90-1.87 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H);

25 LC/MS (Método A): 268/270 (M+H), Rt. 2.73 min, pureza 93%.

30.2 (4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-(4-bromo-benzoil)-piperidin-1-carboxílico



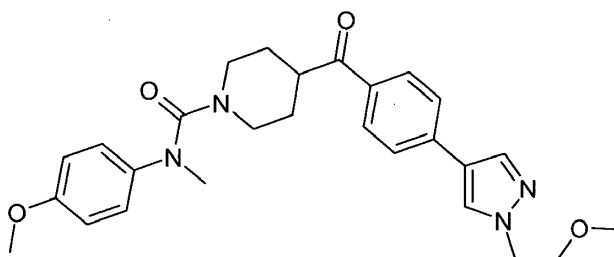
El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 22 a partir de 4-metoxi-N-metil anilina (0.81 g, 5.78 mmol), etil-diisopropil-amina (4.62 ml, 26.28 mmol), trifosgeno (1.91 g, 6.31 mmol) y (4-bromo-fenil)-piperidin-4-il-metanona (1.50 g, 5.26 mmol) en DCM (30 mL).

Purificación: cromatografía de columna instantánea usando sílica gel (230 - 400) y éter de petróleo/acetato de etilo (0 - 30%) como eluyente; rendimiento: 1.10 g (46%);

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (dd, *J* = 1.9, 6.7 Hz, 2H), 7.59 (dd, *J* = 2.0, 6.7 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 2.2, 6.7 Hz, 2H), 6.87 (dd, *J* = 2.3, 6.7 Hz, 2H), 3.89-3.85 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.23-3.21 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.78-2.71 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 2H);

LC/MS (Método A): 431/433 (M+H), Rt. 4.99 min, pureza 94%.

30.3 (4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzoil}-piperidin-1-carboxílico ("A30")



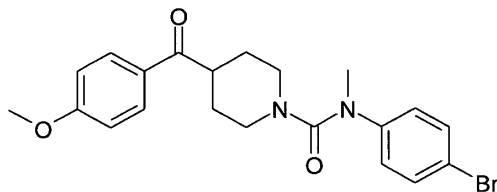
Una solución de ácido 4-(4-bromo-benzoil)-piperidina-1-carboxílico (4-metoxifenil)-metil-amida (100.0 mg, 0.22 mmol), 1-(2-metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (93,5 mg, 0,24 mmol) y carbonato de cesio (216 mg, 0,66 mmol) en dioxano (2 ml)/agua (0,20 ml) se desgasificó durante 5 minutos. Se añadió luego 1,1'-bis (difenílfosfino) ferroceno]dicloro-paladio (II), complejo con diclorometano (18,43 mg, 0,02 mmol) y se sometió a reflujo durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó bajo vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó bajo vacío. El material crudo se purificó por HPLC preparativa; rendimiento: 69 mg (62%);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.29 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 2.0, 6.9 Hz, 2H), 6.92 (dd, J = 2.0, 6.9 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.73-3.69 (m, 7H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.72 (t, J = 12.08 Hz, 2H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.31-1.21 (m, 2H);

LC/MS (Método A): 477.2 (M+H), Rt. 4.2 min, pureza 93%.

Ejemplo 31

31.1 (4-bromo-fenil)-metil-amida del ácido 4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico

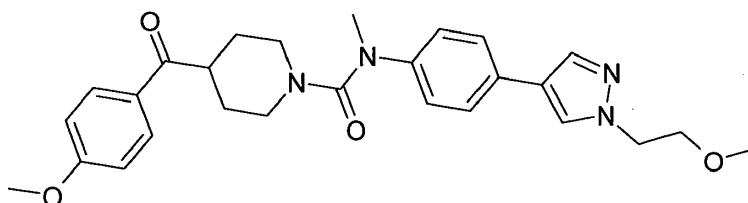


El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 22 a partir de (4-bromo-fenil)-metil-anilina (1.96 g, 10.22 mmol), etil-diisopropil-amina (6.06 g, 46.43 mmol), trifosgeno (3.37 g, 11.14 mmol) y clorhidrato de (4-metoxi-fenil)-piperidin-4-il-metanonato (2.50 g, 9.29 mmol) en DCM (50 mL). Purificación: Cromatografía de columna instantánea usando silica gel (230-400) y éter de petróleo/acetato de etilo (0-40%) como eluyente; rendimiento: 1.70 g (41%);

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (dd, J = 2.0, 9.3 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 2.0, 6.8 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 2.1, 6.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87-3.84 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.83-2.76 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 3H);

LC/MS (Método A): 430/432 (M+H), Rt. 4.98 min, pureza 98%.

31.2 {4-[1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-metil-amida del ácido 4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("A31")



El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 29 a partir de (4-bromo-fenil)-metil-amida del ácido 4-(4-metoxibenzoil)-piperidin-1-carboxílico (100.0 mg, 0.23 mmol), 1-(2-metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (96.4 mg; 0.25 mmol), carbonato de cesio (222.8 mg, 0.68 mmol) y 1,1'-bis(difenílfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1.90 mg) en dioxano/agua.

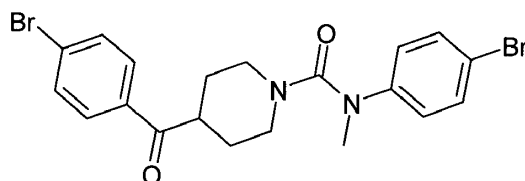
Purificación: HPLC preparativa; rendimiento: 14 mg (13%);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.12 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75-3.68 (m, 4H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.76 (t, J = 12.12 Hz, 2H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.36-1.27 (m, 2H);

LC/MS (Método A): 477.2 (M+H), Rt. 4.16 min, pureza 95%.

5 Ejemplo 32

32.1 (4-bromo-fenil)-metil-amida del ácido 4-(4-bromo-benzoil)-piperidin-1-carboxílico



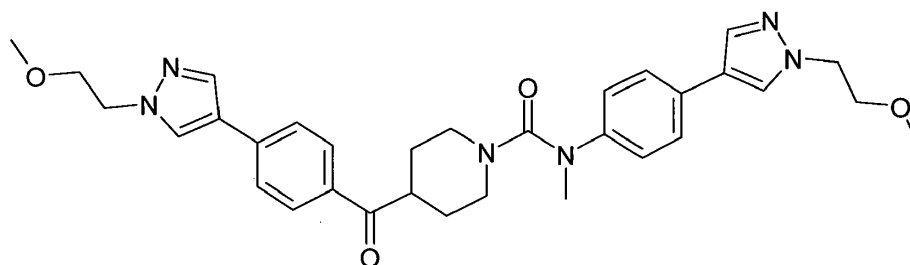
El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 22 a partir de (4-bromo-fenil)-metil-anilina (1.11 g, 5.78 mmol), etil-diisopropil-amina (4.62 ml, 26.28 mmol), trifosgeno (1.91 g, 6.31 mmol) y (4-bromo-fenil)-piperidin-4-il-metanona (1.50 g, 5.26 mmol) en DCM (30 mL).

Purificación: cromatografía de columna instantánea usando sílica gel (230 - 400) y éter de petróleo/acetato de etilo (0 - 30%) como eluyente; rendimiento: 1.20 g (45%);

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.76 (dd, J = 1.9, 6.7 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 2.0, 6.7 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 2.1, 6.7 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 2.2, 6.7 Hz, 2H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.82-2.75 (m, 2H), 1.73-1.69 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 2H);

LC/MS (Método A): 480/482 (M+H), Rt. 5.52 min, pureza 95%.

32.2 {4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-metil-amida del ácido 4-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzoil}-piperidin-1-carboxílico ("A32")



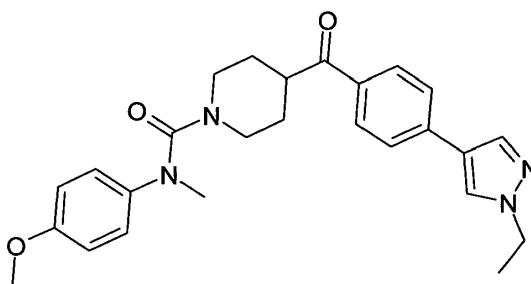
El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 29 a partir de (4-bromo-fenil)-metil-amida de ácido 4-(4-bromobenzoil)-piperidin-1-carboxílico (100.0 mg, 0.20 mmol), 1-(2-metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (169.6 mg, 0.44 mmol), carbonato de cesio (391.9 mg, 1.19 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II), complejo con diclorometano (3.3 mg) en dioxano/agua. Purificación: HPLC preparativa; rendimiento: 21 mg (17%);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 8.5 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 8.5 Hz, 2H), 4.26 (q, J = 5.4 Hz, 4H), 3.76-3.69 (m, 6H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.78 (t, J = 12.08 Hz, 2H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.38-1.28 (m, 2H);

LC/MS (Método A): 571.3 (M+H), Rt. 3.96 min, pureza 93%.

30 Ejemplo 33

(4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-benzoil]-piperidin-1-carboxílico ("A33")



5 El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 29 a partir de (4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-(4-bromobenzoil)-piperidin-1-carboxílico (150.0 mg; 0.33 mmol), 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (139.3 mg, 0.39 mmol), carbonato de cesio (324.2 mg, 0.99 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (27.6 mg, 0.03 mmol) en dioxano/agua.

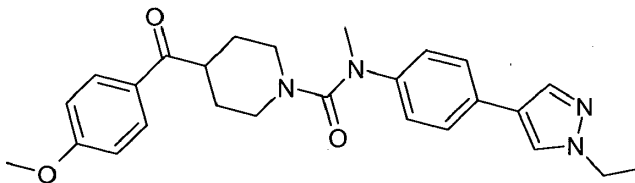
Purificación: cromatografía de columna usando sílica gel (230-400) y DCM/metanol como gradiente de elución; rendimiento: 19 mg (12%),

10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.73-3.70 (m, 5H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.75-2.69 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.36 Hz, 3H), 1.31-1.24 (m, 2H);

LC/MS (Método A): 447.3 (M+H), Rt. 4.38 min, pureza 96%.

Ejemplo 34

[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-metil-amida del ácido 4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("A34")



15 El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 29 a partir de (4-bromo-fenil)-metil-amida del ácido 4-(4-metoxibenzoil)-piperidin-1-carboxílico (150.0 mg, 0.34 mmol), 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (143.6 mg, 0.41 mmol), carbonato de cesio (334.1 mg, 1.02 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (28.5 mg, 0.03 mmol) en dioxano/agua.

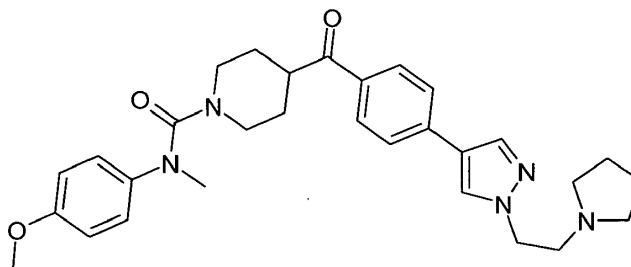
20 Purificación: cromatografía de columna usando sílica gel (230-400) y DCM/metanol como gradiente de elución; rendimiento: 52 mg (32%);

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.15 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.28 Hz, 3H), 1.36-1.32 (m, 2H);

LC/MS (Método A): 447.3 (M+H), Rt. 4.31 min, pureza 96%.

25 Ejemplo 35

(4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-{4-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzoil}-piperidin-1-carboxílico ("A35")



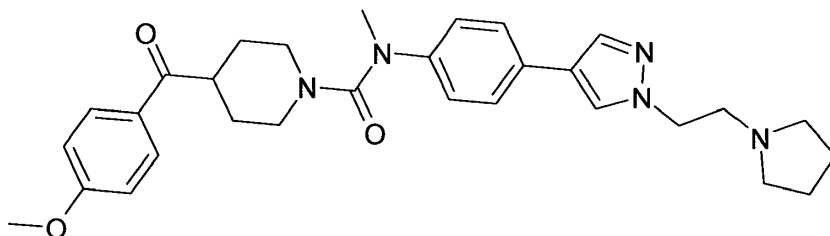
5 El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 29 a partir de (4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-(4-bromobenzoil)-piperidin-1-carboxílico (150.0 mg, 0.33 mmol), 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (118.0 mg, 0.39 mmol), carbonato de cesio (324.2 mg, 0.99 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (27.6 mg, 0.03 mmol) en dioxano/agua. Purificación: HPLC preparativa; rendimiento: 16 mg (9%);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.33 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.73-3.70 (m, 5H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.83 (t, J = 6.60 Hz, 2H), 2.76-2.66 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 4H), 1.65-1.63 (m, 4H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 2H);

10 LC/MS (Método A): 516 (M+H), Rt. 3.48 min, pureza 97%.

Ejemplo 36

metil-{4-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("A36")



15 El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 29 a partir de (4-bromo-fenil)-metil-amida del ácido 4-(4-metoxibenzoil)-piperidin-1-carboxílico (150.0 mg, 0.34 mmol), 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (121.6 mg, 0.41 mmol), carbonato de cesio (334.1 mg, 1.02 mmol) y 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II), complejo con diclorometano (28.5 mg, 0.03 mmol) en dioxano/agua.

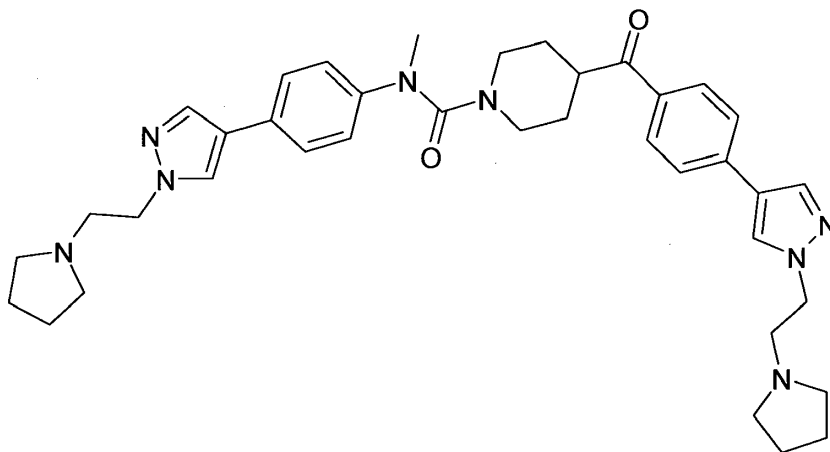
20 Purificación: cromatografía de columna usando sílica gel (230-400) y DCM/metanol como gradiente de elución; rendimiento: 30 mg (16%);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.84 (t, J = 6.44 Hz, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 4H), 1.65-1.57 (m, 6H), 1.36-1.29 (m, 2H);

LC/MS (Método A): 516.3 (M+H), Rt. 3.46 min, pureza 95%.

25 Ejemplos 37

metil-{4-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-{4-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzoil}-piperidin-1-carboxílico ("A37")



30 El compuesto se prepara de manera análoga al ejemplo 29 a partir de (4-bromo-fenil)-metil-amida del ácido 4-(4-bromobenzoil)-piperidin-1-carboxílico (100.0 mg, 0.20 mmol), 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (118.0 mg, 0.39 mmol), carbonato de cesio (324.2 mg, 0.99 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (27.6 mg, 0.03 mmol) en dioxano/agua. Purificación: HPLC preparativa; rendimiento: 16 mg (9%);

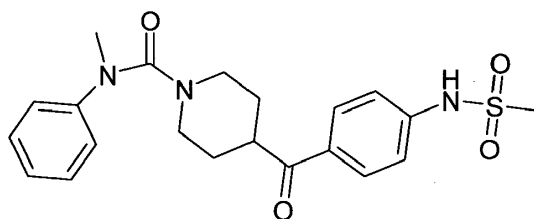
borolan-2-il)-1H-pirazol (130.8 mg, 0.44 mmol), carbonato de cesio (391.9 mg, 1.19 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (II), complejo con diclorometano (33.4 mg, 0.04 mmol) en dioxano/agua. Purificación: HPLC preparativa; rendimiento: 6 mg (5%);

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.21 (dd, $J = 6.4, 12.9$ Hz, 4H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.84-2.75 (m, 6H), 2.49-2.44 (m, 8H), 1.65-1.60 (m, 10H), 1.36-1.31 (m, 2H);

LC/MS (Método A): 649.3 (M+H), Rt. 2.84 min, pureza 95%.

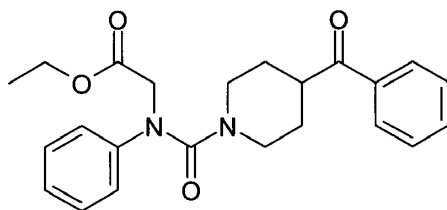
Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga

metil-fenil-amida del ácido 4-(4-metanosulfonilamino-benzoil)-piperidin-1-carboxílico ("A38")

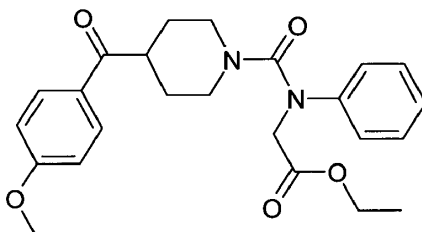


10

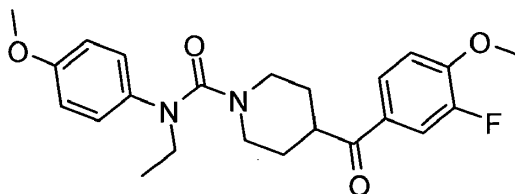
etil éster del ácido [(4-benzoil-piperidin-1-carbonil)-fenil-amino]-acético ("A39")



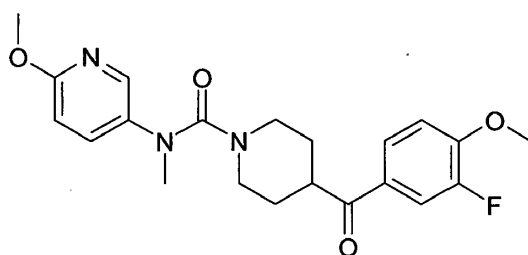
etil éster del ácido {[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carbonil]-fenil-amino}-acético ("A40")



15 N-etil-4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-N-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxamida ("A41")

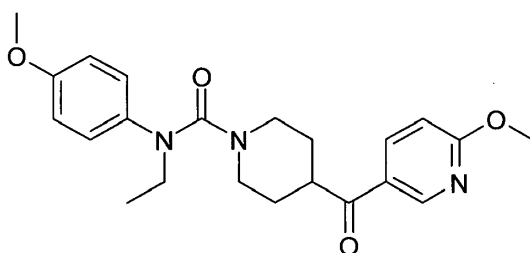


4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida ("A42")



5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (t, J = 0.32 Hz, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 2.08, 12.32 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 2.88, 8.80 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.60 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (d, J = 13.12 Hz, 2H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.79-2.72 (m, 2H), 1.58 (d, J = 10.96 Hz, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H); LC/MS (Método A): 402 (M+H), Rt. 3.80 min;

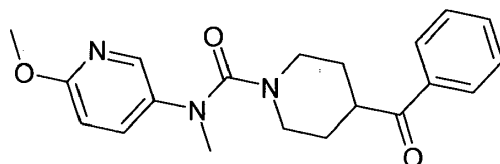
N-etil-N-(4-metoxifenil)-4-(6-metoxipiridin-3-carbonil)piperidin-1-carboxamida ("A43")



10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (d, J = 2.04 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.48, 8.78 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.40, 6.74 Hz, 2H), 6.93-6.88 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.48 (t, J = 7.04 Hz, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.66 (q, J = 6.52 Hz, 2H), 1.56-1.53 (m, 2H), 1.27-1.17 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.00 Hz, 3H).

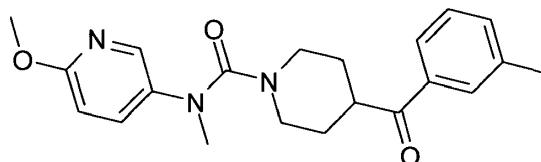
LC/MS (Método A): 398 (M+H), Rt. 4.36 min;

4-benzoil-N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida ("A44")



15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (t, J = 0.40 Hz, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 0.44, 8.86 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.56-3.31 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.80-2.73 (m, 2H), 1.61 (d, J = 10.84 Hz, 2H), 1.32-1.21 (m, 2H); LC/MS (Método A): 354 (M+H), Rt. 3.84 min;

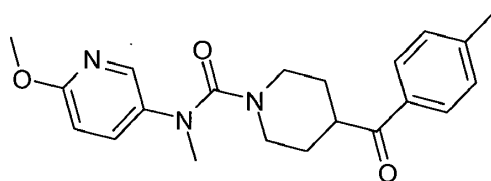
N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metil-4-(3-metilbenzoil)piperidin-1-carboxamida ("A45")



20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, J = 2.68 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.28 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 2.84, 8.84 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.76 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (d, J = 12.84 Hz, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.76 (t, J = 10.96 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.60 (d, J = 10.88 Hz, 2H), 1.26 (q, J = 3.92 Hz, 2H);

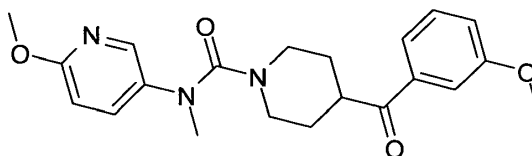
LC/MS (Método A): 368 (M+H), Rt. 4.21 min;

N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metil-4-(4-metilbenzoil)piperidin-1-carboxamida ("A46")



5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.20 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 2.84, 8.80 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.16 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (d, J = 13.12 Hz, 2H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.77 (t, J = 1.32 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.59 (d, J = 11.16 Hz, 2H), 1.31-1.20 (m, 2H); LC/MS (Método A): 368 (M+H), Rt. 4.18 min;

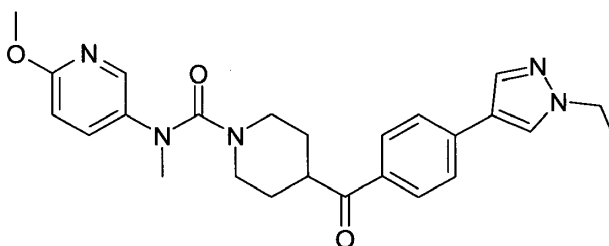
4-(3-metoxibenzoil)-N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida ("A47")



10 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.76 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.79-2.74 (m, 2H), 1.60 (d, J = 10.96 Hz, 2H), 1.31-1.21 (m, 2H);

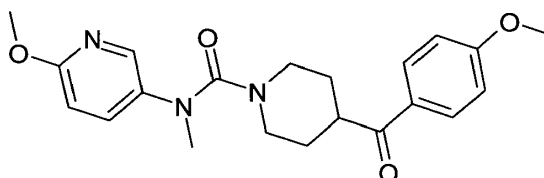
LC/MS (Método A): 384 (M+H), Rt. 3.96 min;

4-[4-(1-etilpirazol-4-il)benzoil]-N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida ("A48")



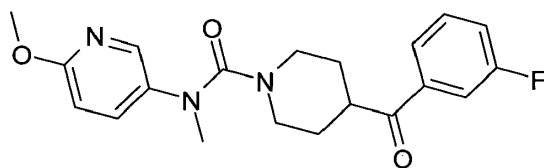
15 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.99 (t, J = 0.40 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.58 (dd, J = 2.84, 8.82 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.88 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.28 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (d, J = 13.00 Hz, 2H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.77 (t, J = 10.84 Hz, 2H), 1.61 (d, J = 10.80 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.28 Hz, 3H), 1.33-1.23 (m, 2H); LC/MS (Método A): 448 (M+H), Rt. 3.81 min;

4-(4-metoxibenzoil)-N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida ("A49")



20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, J = 2.56 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 1.96, 6.96 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 2.88, 8.82 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 1.88, 7.02 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.64 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.37 (d, J = 16.7 Hz, 2H), 3.66-3.43 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.78-2.73 (m, 2H), 1.58 (d, J = 11.04 Hz, 2H), 1.31-1.21 (m, 2H); LC/MS (Método A): 384 (M+H), Rt. 3.71 min;

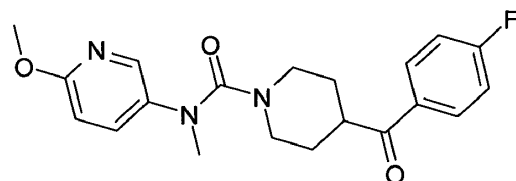
4-(3-fluorobenzoil)-N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida ("A50")



5

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (d, $J = 2.80$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.68$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 9.72$ Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (t, $J = 13.16$ Hz, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.76 (t, $J = 11.40$ Hz, 2H), 1.62 (d, $J = 11.20$ Hz, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H); LC/MS (Método A): 372 (M+H), Rt. 4.04 min;

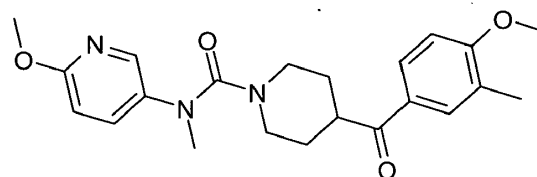
4-(4-fluorobenzoyl)-N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida ("A51")



10

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05-7.98 (m, 3H), 7.57 (dd, $J = 2.84, 8.80$ Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 13.16$ Hz, 2H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.78-2.73 (m, 2H), 1.60 (d, $J = 11.20$ Hz, 2H), 1.31-1.22 (m, 2H); LC/MS (Método A): 372 (M+H), Rt. 3.99 min;

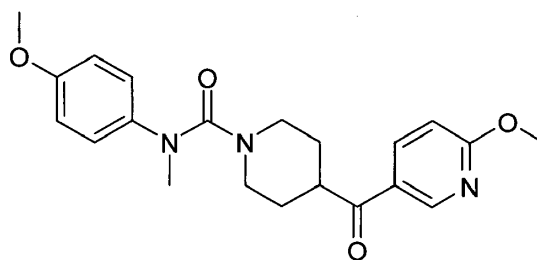
4-(4-metoxi-3-metil-benzoyl)-N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida ("A52")



15

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, $J = 2.36$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 2.20, 8.60$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.52$ Hz, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 8.68$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 0.40, 8.84$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 13.20$ Hz, 2H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.75 (t, $J = 10.76$ Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 10.84$ Hz, 2H), 1.31-1.16 (m, 2H); LC/MS (Método A): 398 (M+H), Rt. 4.25 min;

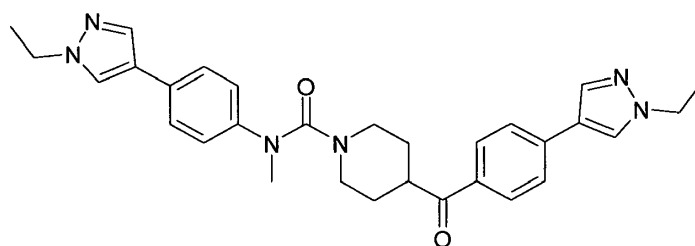
N-(4-metoxifenil)-4-(6-metoxipiridin-3-carbonil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida ("A53")



20

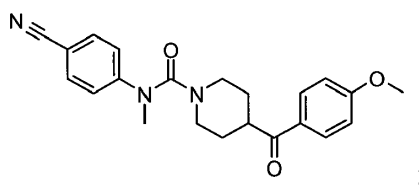
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, $J = 2.08$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 2.48, 8.76$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 2.28, 6.70$ Hz, 2H), 6.92-6.89 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.72-3.68 (m, 5H), 3.68-3.41 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.73-2.65 (m, 2H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H); LC/MS (Método A): 384 (M+H), Rt. 4.04 min;

[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-metil-amida del ácido 4-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-benzoyl]-piperidin-1-carboxílico ("A57")

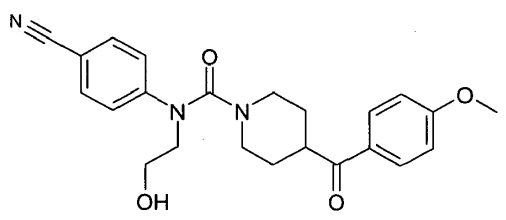


5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 4.17-4.10 (m, 4H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.81-2.75 (m, 2H), 1.62-1.60 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 6H), 1.34-1.28 (m, 2H); LC/MS (Método A): 511 (M+H), Rt. 4.25 min;

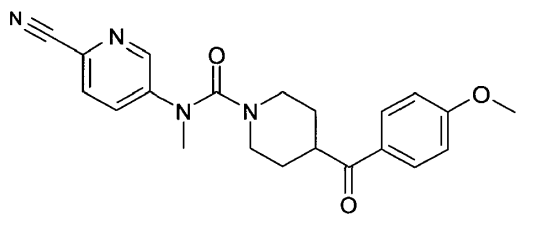
N-(4-cianofenil)-4-(4-metoxibenzoil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida ("A58")



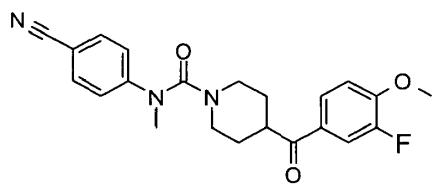
N-(4-cianofenil)-N-(2-hidroxietil)-4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carboxamida ("A59")



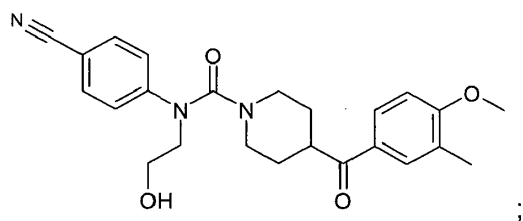
10 N-(6-ciano-3-piridil)-4-(4-metoxibenzoil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida ("A60")



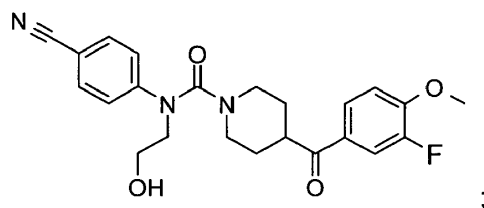
N-(4-cianofenil)-4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida ("A61")



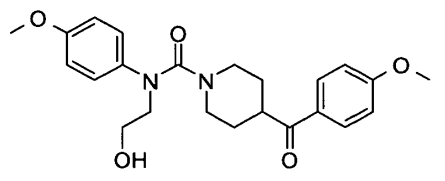
N-(4-cianofenil)-N-(2-hidroxietil)-4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-carboxamida ("A62")



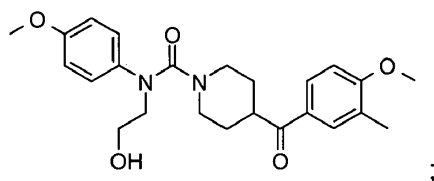
N-(4-cianofenil)-4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-N-(2-hidroxietyl)-piperidin-1-carboxamida ("A63")



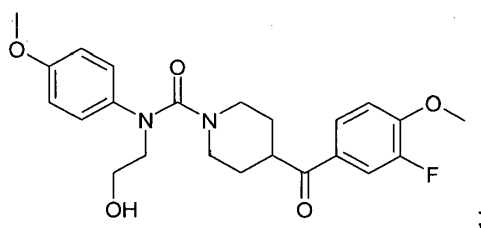
N-(2-hidroxietyl)-4-(4-metoxibenzoil)-N-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxamida ("A64")



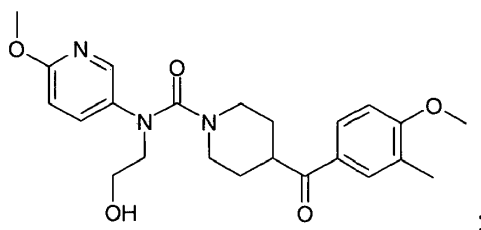
N-(2-hidroxietyl)-4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-N-(4-metoxifenil)-piperidin-1-carboxamida ("A65")



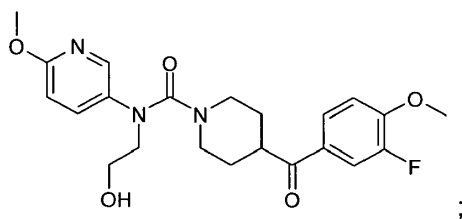
4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-N-(2-hidroxietyl)-N-(4-metoxifenil)-piperidin-1-carboxamida ("A66")



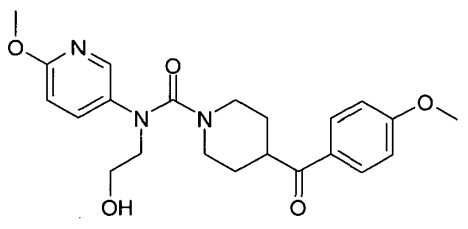
N-(2-hidroxietyl)-4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-N-(6-metoxi-3-piridil)piperidin-1-carboxamida ("A67")



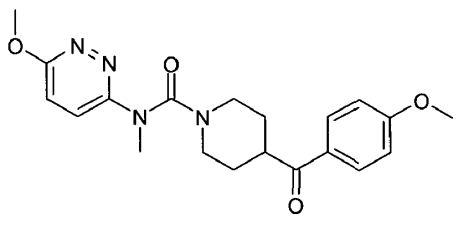
4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-N-(2-hidroxietyl)-N-(6-metoxi-3-piridil)piperidin-1-carboxamida ("A68")



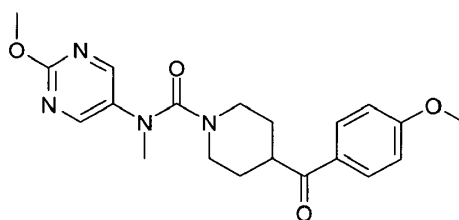
N-(2-hidroxi-etil)-4-(4-metoxibenzoil)-N-(6-metoxi-3-piridil)piperidin-1-carboxamida ("A69")



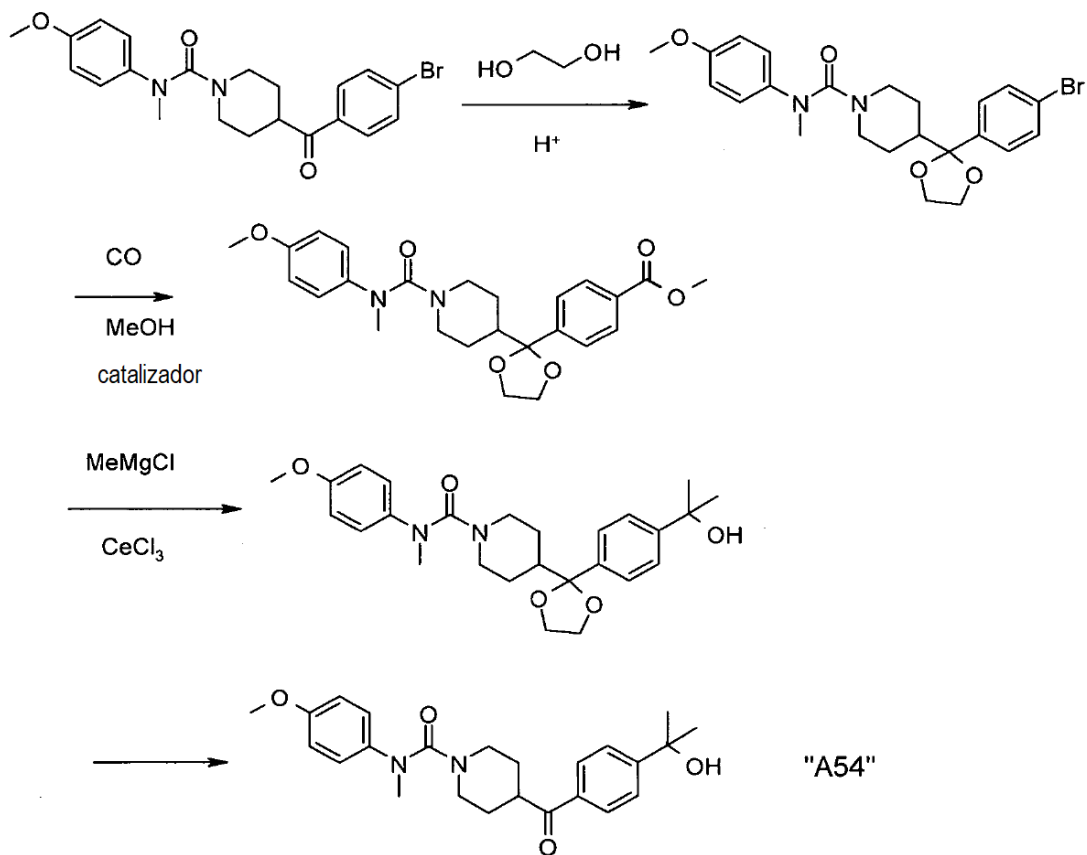
4-(4-metoxibenzoil)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)-N-metil-piperidin-1-carboxamida ("A70")



4-(4-metoxibenzoil)-N-(2-metoxipirimidin-5-il)-N-metil-piperidin-1-carboxamida ("A71")

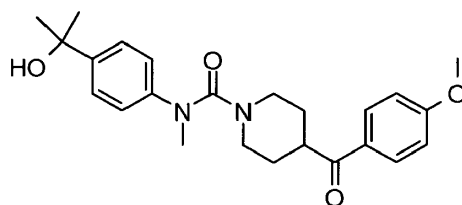


Síntesis de 4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)benzoil]-N-(4-metoxifenil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida ("A54")

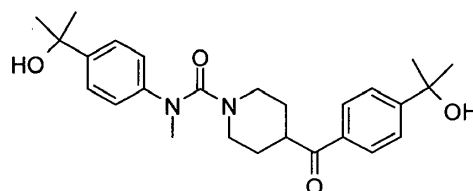


Los siguientes compuestos se preparan de manera análoga:

N-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-4-(4-metoxibenzoil)-N-metilpiperidin-1-carboxamida ("A55")



5 4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)benzoil]-N-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-N-metil-piperidin-1-carboxamida ("A56")



Datos farmacológicos

ES 2 671 322 T3

Tabla 1 Inhibición de Tanquirasas de compuestos de la fórmula I

Compuesto No.	IC ₅₀ ensayo enzimático de TNKS1	IC ₅₀ ensayo enzimático de TNKS2	Compuesto No.	IC ₅₀ ensayo enzimático de TNKS1	IC ₅₀ ensayo enzimático de TNKS2
"A1"	B	B	"A21"	B	B
"A2"	B	B	"A22"	C	C
"A3"	B	B	"A23"	A	B
"A4"	B	B	"A24"	A	B
"A5"	A	B	"A25"	A	B
"A6"	A	B	"A26"	A	B
"A7"	B	B	"A27"	A	B
"A8"	B	B	"A28"	A	A
"A9"	A	B	"A29"		B
"A10"	B	C			
"A11"	B	B			
"A12"	B	B			
"A13"	B	B			
"A14"	A	B			
"A15"	B	B			
"A16"	B	B			
"A17"	B	B			
"A18"	B	B	"A38"	A	B
"A19"	B	B	"A39"		
"A20"	B	B	"A40"	A	B
"A41"					
"A42"	A	B			
"A43"					
"A44"					

ES 2 671 322 T3

Compuesto No.	IC ₅₀ ensayo enzimático de TNKS1	IC ₅₀ ensayo enzimático de TNKS2	Compuesto No.	IC ₅₀ ensayo enzimático de TNKS1	IC ₅₀ ensayo enzimático de TNKS2
"A45"	B	B			
"A46"	B	B			
"A47"	B	B			
"A48"					
"A49"	A	B			
"A50"	B	B			
"A51"	B	B			

IC₅₀: < 0.3 μM = A 0.3 - 3 μM = B 3-50 μM = C

Tabla 2 Inhibición de Tanquirasas de compuestos de la fórmula I

Compuesto No.	EC ₅₀ [M] ensayo celular de TNKS	Compuesto No.	EC ₅₀ [M] ensayo celular de TNKS
"A1"	B	"A21"	C
"A2"	B	"A22"	C
"A3"	B	"A23"	A
"A4"	B	"A24"	A
"A5"	A	"A25"	A
"A6"	A	"A26"	A
"A7"	B	"A27"	A
"A8"	A	"A28"	A
"A9"	B	"A29"	A
"A10"	C	"A30"	A
"A11"	B	"A31"	A

ES 2 671 322 T3

Compuesto No.	EC ₅₀ [M] ensayo celular de TNKS	Compuesto No.	EC ₅₀ [M] ensayo celular de TNKS
"A12"	B	"A32"	A
"A13"	B	"A33"	A
"A14"	A	"A34"	A
"A15"	B	"A35"	A
"A16"	C	"A36"	A
"A17"	B	"A37"	B
"A18"	B	"A38"	B
"A19"	C	"A39"	B
"A20"	C	"A40"	A
"A42"	A		
"A43"	A		
"A44"	B		
"A45"	A		
"A46"	B		
"A47"	B		
"A48"	B		
"A49"	A		
"A50"	B		
"A51"	B		
"A52"	A		
"A53"	B		
"A57"	A		

EC₅₀: < 0.3 μM = A 0.3 - 3 μM = B 3-50 μM = C

Los compuestos mostrados en la Tabla 2 son compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la invención.

ES 2 671 322 T3

Tabla 3 Inhibición de Tanquirasas de algunos compuestos representativos de la fórmula I

Compuesto No.	IC ₅₀ [M] PARP	IC ₅₀ [M] ELISA de TNKS1	IC ₅₀ [M] ELISA de TNKS2
"A1"	C	A	A
"A2"	C	A	A
"A3"		A	A
"A4"	C	A	A
"A5"	C	A	A
"A6"	C	A	A
"A7"	C	A	A
"A8"	C	A	A
"A9"		A	A
"A10"		B	A
"A11"		A	A
"A12"		A	A
"A13"	C	A	A
"A14"	C	A	A
"A15"	C	A	A
"A16"	C	A	A
"A17"	C	A	A
"A18"	C	A	A
"A19"		A	A
"A20"		A	A
"A21"		B	A
"A22"		B	B
"A23"		A	A
"A24"	C	A	A
"A25"	C	A	A

ES 2 671 322 T3

Compuesto No.	IC ₅₀ [M] PARP	IC ₅₀ [M] ELISA de TNKS1	IC ₅₀ [M] ELISA de TNKS2
"A26"	C	A	A
"A27"	C	A	A
"A28"	C	A	A
"A29"	C	A	A
"A30"	C	A	A
"A31"	C	A	A
"A32"	C	A	A
"A33"	C	A	A
"A34"	C	A	A
"A35"	C	A	A
"A36"	C	A	A
"A37"		A	A
"A38"	C	A	A
"A39"	C	A	A
"A40"	C	A	A
"A42"		A	A
"A43"		A	A
"A44"		A	A
"A45"		A	A
"A46"		A	A
"A47"		A	A
"A48"		A	A
"A49"		A	A
"A50"		A	A
"A51"		A	A
"A52"		A	A

Compuesto No.	IC ₅₀ [M] PARP	IC ₅₀ [M] ELISA de TNKS1	IC ₅₀ [M] ELISA de TNKS2
"A53"		A	A
"A57"		A	A

IC₅₀: < 0.3 μM = A 0.3 - 3 μM = B 3-50 μM = C

Los compuestos mostrados en la Tabla 3 son compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la invención.

Los siguientes ejemplos se relacionan con medicamentos:

5 **Ejemplo A: Viales de inyección**

Una solución de 100 g de un ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6.5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra en condiciones estériles, se transfiere a viales de inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

10 **Ejemplo B: Supositorios**

Una mezcla de 20 g de un ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao se funde, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

Ejemplo C: Solución

15 Se prepara una solución a partir de 1 g de un ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6.8, y la solución se prepara hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede usar en forma de gotas para los ojos.

Ejemplo D: Ungüento

20 Se mezclan 500 mg de un ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E: Tabletas

25 Una mezcla de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa de manera convencional para dar tabletas de tal manera que cada tableta contiene 10 mg de ingrediente activo.

Ejemplo F: Grageas

las tabletas se prensan de forma análoga al Ejemplo E y subsecuentemente se recubren de manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

30 Se introducen 2 kg de ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal manera que cada cápsula contiene 20 mg del ingrediente activo.

Ejemplo H: Ampollas

35 Una solución de 1 kg de ingrediente activo de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 en 60 l de agua bidestilada se filtra de forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella bajo condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados del grupo

No.	Nombre
"A1"	metil-m-toluil-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico
"A2"	metil-p-toluil-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico
"A3"	(3-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico
"A4"	(4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico
"A5"	(4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-(4-metil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico
"A6"	(4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico
"A7"	(4-metoxifenil)-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-benzoil)-piperidin-1-carboxílico
"A8"	(4-metoxifenil)-metil-amida del ácido 4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-carboxílico
"A9"	(4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-carboxílico
"A10"	(3-ciano-fenil)-metil-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico
"A11"	(4-ciano-fenil)-metil-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico
"A12"	(3-fluoro-fenil)-metil-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico
"A13"	(4-fluoro-fenil)-metil-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico
"A14"	etil-(4-metoxifenil)-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico
"A15"	(2-hidroxi-etil)-(4-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-benzoil-piperidin-1-carboxílico
"A16"	(4-benzoil-piperidin-1-il)-(2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona
"A17"	(2,3-dihidro-indol-1-il)-[4-(4-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-metanona
"A18"	(2,3-dihidro-indol-1-il)-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-metanona
"A19"	(2,3-dihidro-indol-1-il)-[4-(3-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-metanona
"A20"	(2,3-dihidro-indol-1-il)-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-metanona
"A21"	[4-(4-cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-(2,3-dihidro-indol-1-il)-metanona
"A22"	(4-benzoil-piperidin-1-il)-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il)-metanona
"A23"	(4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico
"A24"	etil-(4-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico
"A25"	(4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-(3-metil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico

ES 2 671 322 T3

No.	Nombre
"A26"	etil-(4-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-(3-metil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico
"A27"	(4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-(3-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico
"A28"	etil-(4-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-(3-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico
"A29"	(4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico
"A30"	(4-metoxi-fenil)-metilamida del ácido 4-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzoil}-piperidin-1-carboxílico
"A31"	{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-metil-amida del ácido 4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico
"A32"	{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-metil-amida del ácido 4-{4-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzoil}-piperidin-1-carboxílico
"A33"	(4-metoxi-fenil)-metil-amida del ácido 4-[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-benzoil]-piperidin-1-carboxílico
"A34"	[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-metil-amida del ácido 4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico
"A35"	(4-metoxi-fenil)-metilamida del ácido 4-{4-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzoil}-piperidin-1-carboxílico
"A36"	metil-{4-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carboxílico
"A37"	metil-{4-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-amida del ácido 4-{4-[1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-pirazol-4-il]-benzoil}-piperidin-1-carboxílico
"A38"	metil-fenil-amida del ácido 4-(4-metanosulfonilamino-benzoil)-piperidin-1-carboxílico
"A39"	etil éster del ácido [(4-benzoil-piperidin-1-carbonil)-fenil-amino]-acético
"A40"	etil éster del ácido {[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-carbonil]-fenil-amino}-acético
"A41"	N-etil-4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-N-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxamida
"A42"	4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida
"A43"	N-etil-N-(4-metoxifenil)-4-(6-metoxipiridin-3-carbonil)piperidin-1-carboxamida
"A44"	4-benzoil-N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida
"A45"	N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metil-4-(3-metilbenzoil)piperidin-1-carboxamida
"A46"	N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metil-4-(4-metilbenzoil)piperidin-1-carboxamida
"A47"	4-(3-metoxibenzoil)-N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metilpiperidin-1-carboxamida

ES 2 671 322 T3

No.	Nombre
"A48"	4-[4-(1-etilpirazol-4-il)benzoil]-N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida
"A49"	4-(4-metoxibenzoil)-N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metilpiperidin-1-carboxamida
"A50"	4-(3-fluorobenzoil)-N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metilpiperidin-1-carboxamida
"A51"	4-(4-fluorobenzoil)-N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metilpiperidin-1-carboxamida
"A52"	4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-N-(6-metoxi-3-piridil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida
"A53"	N-(4-metoxifenil)-4-(6-metoxipiridin-3-carbonil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida
"A54"	4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)benzoil]-N-(4-metoxifenil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida
"A55"	N-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-4-(4-metoxibenzoil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida
"A56"	4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)benzoil]-N-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)fenil]-N-metil-piperidin-1-carboxamida
"A57"	[4-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-metilamida del ácido 4-[4-(1-Etil-1H-pirazol-4-il)-benzoil]-piperidin-1-carboxílico
"A58"	N-(4-cianofenil)-4-(4-metoxibenzoil)-N-metilpiperidin-1-carboxamida
"A59"	N-(4-cianofenil)-N-(2-hidroxietil)-4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-carboxamida
"A60"	N-(6-ciano-3-piridil)-4-(4-metoxibenzoil)-N-metilpiperidin-1-carboxamida
"A61"	N-(4-cianofenil)-4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-N-metil-piperidin-1-carboxamida
"A62"	N-(4-cianofenil)-N-(2-hidroxietil)-4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)piperidin-1-carboxamida
"A63"	N-(4-cianofenil)-4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-N-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxamida
"A64"	N-(2-hidroxietil)-4-(4-metoxibenzoil)-N-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxamida
"A65"	N-(2-hidroxietil)-4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-N-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxamida
"A66"	4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-N-(2-hidroxietil)-N-(4-metoxifenil)piperidin-1-carboxamida
"A67"	N-(2-hidroxietil)-4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-N-(6-metoxi-3-piridil)piperidin-1-carboxamida
"A68"	4-(3-fluoro-4-metoxi-benzoil)-N-(2-hidroxietil)-N-(6-metoxi-3-piridil)piperidin-1-carboxamida
"A69"	N-(2-hidroxietil)-4-(4-metoxibenzoil)-N-(6-metoxi-3-piridil)piperidin-1-carboxamida
"A70"	4-(4-metoxibenzoil)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)-N-metil-piperidin-1-carboxamida
"A71"	4-(4-metoxibenzoil)-N-(2-metoxipirimidin-5-il)-N-metil-piperidin-1-carboxamida

- y solvatos, sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.
- 5 2. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación
- 10 4. Compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 3 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cérix, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, nodos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores de origen sanguíneo.
- 15 5. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y al menos un ingrediente activo de medicamento adicional.
6. Conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de
- 20 (a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales, solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo adicional