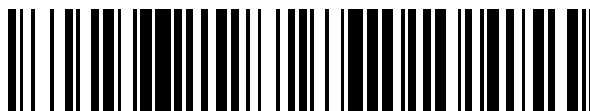


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 399**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
C07D 211/62 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2013 PCT/IB2013/055095**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13190508**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2013 E 13759008 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 2864315**

54 Título: **Derivados de 1-[m-carboxamido(hetero)aril-metil]-heterociclil-carboxamida**

30 Prioridad:

22.06.2012 EP 12173227

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

22.06.2020

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimermattweg 91
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**FRETZ, HEINZ;
GUDE, MARKUS;
GUERRY, PHILIPPE;
KIMMERLIN, THIERRY;
LEHEMBRE, FRANCOIS;
PFEIFER, THOMAS y
VALDENAIRE, ANJA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 768 399 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 1-[m-carboxamido(hetero)aril-metil]-heterociclicil-carboxamida

La presente invención se refiere a compuestos 1-[m-carboxamido(hetero)aril-metil]-heterociclicil-carboxamida nuevos de fórmula (I) y a su uso como producto farmacéutico. La invención también hace referencia a los aspectos relacionados que incluyen procedimientos para la preparación de los compuestos, las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) y su uso como moduladores del receptor de CXCR7 para CXCL12.

Los receptores de quimiocina son un grupo de receptores acoplados a la proteína G (GPCR) que se unen a los ligandos de quimiocina peptídicos con alta afinidad. La función predominante de los receptores de quimiocina es guiar el tráfico de leucocitos a los órganos y al tejido linfóide en condiciones de reposo como también durante una inflamación, pero también se reconoció una función para ciertos receptores de quimosina en las células no hematopoyéticas y sus progenitores.

Las redes de señalización y los perfiles metabólicos de las células del cáncer difieren en una manera dependiente del microentorno. Este es un motivo principal de la falta de respuesta terapéutica de los tumores en ciertos sitios de los órganos y de la metástasis tumoral en comparación con los tumores primarios. CXCL12 (también conocido como factor derivado de células estromales 1, SDF-1; también conocido como factor estimulante de crecimiento de las células Pre-B, PBSF), una quimiocina quimioattractiva derivada de estroma, ejerce un efecto antiapoptótico, muestra propiedades proangiogénicas y juega un papel principal en la propagación de células tumorales en circulación en los sitios metastásicos. CXCL12 se une y activa dos receptores de CXCR7 (también conocido como RDC1, también conocido como CMKOR1, también conocido como GPR159) y CXCR4 (también conocido como Fusina, también conocido como receptor con siete dominios transmembranales que derivan de leucocitos; LESTR, también conocido como D2S201E, también conocido como receptor con siete segmentos transmembranales, también conocido como HM89, también conocido como proteína 3 asociada a lipopolisacáridos; lap3, también conocido como proteína 3 asociada a LPS).

La expresión del receptor de CXCR7 para CXCL12 se correlaciona con la progresión de la enfermedad en el cáncer (entre otros en el cáncer de próstata refractario a hormonas, en el carcinoma de células renales, en el cáncer cervical, en el carcinoma papilar tiroideo, en el cáncer de vejiga, en el sarcoma de Ewing, en los cánceres colorrectales, en el cáncer de pulmón, en meningiomas, en el linfoma de MALT y en tumores en el cerebro). CXCR7 también se expresa en el carcinoma hepatocelular, en el cáncer de mama, en el osteosarcoma, la leucemia, los cánceres de vesícula biliar, el rhabdomyosarcoma alveolar, mieloma, en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, en cánceres de boca y en el cáncer de páncreas (para realizar una revisión véase Sun y col.; CXCL12/CXCR4/CXCR7 Chemokine Axis and Cancer Progression; Cancer Metastasis Rev. 2010, 29(4), 709-722).

La dianización y el silenciamiento de CXCR7 han demostrado reducir el crecimiento tumoral en modelos experimentales de la enfermedad [Wang y col.; The role of CXCR7/RDC1 as a chemokine Receptor for CXCL12/SDF-1 in prostate cancer; Journal of Biochemical Chemistry 2008, 293(7), 4283-4294; Ebsworth y col.; The effect of the CXCR7 inhibitor CCX662 on survival in the ENU rat model of glioblastoma; J Clin Oncol 2012, 30, (supl; resumen e13580); Zheng y col.; Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells; Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2010, 29: 31; Miao y col.; CXCR7 (RDC1) promotes breast and lung tumor growth *in vivo* and is expressed on tumor associated vasculature; PNAS 2007, 104(40), 15735-15740; Burns y col.; A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development; Journal of Experimental Medicine 2006, 203(9), 2201-2213], incluyendo entre otros el carcinoma hepatocelular, carcinoma, el sarcoma de Kaposi, leucemia de células T, linfoma, carcinomas de pulmón, cáncer de mama, rhabdomyosarcoma, cáncer de próstata, cáncer pancreático y glioblastoma; alterar los vasos sanguíneos asociados a tumores; reducir la propagación de células tumorales, reducir la clasificación clínica de artritis reumatoide; disminuir la gravedad clínica de la encefalomiелitis experimental autoinmune; atenuar la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia crónica y mejorar los efectos beneficiosos de las terapias a base de células madres mesenquimales para la lesión renal por isquemia/reperfusión [Cruz-Orengo y col.; CXCR7 influences leukocyte entry into the CNS parenchyma by controlling abluminal CXCL12 abundance during autoimmunity; Journal of Experimental Medicine 2011, 208(2), 327-339; Sartina y col.; Antagonism of CXCR7 attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension; Pediatric Research 2012, 71(6), 682-688; Watanabe y col.; Pathogenic role of CXCR7 in rheumatoid arthritis; Arthritis and Rheumatism 2010, 62(11), 3211-3220]

Además, el agotamiento de CXCL12 sensibiliza a las células cancerígenas a la quimioterapia *in vivo* y el tratamiento de CXCL12 bloquea la metástasis de carcinoma del colon. CXCR7 es también un receptor para CXCL11 (también conocido como subfamilia b de pequeñas citoquinas inducibles, miembro 11; scyb11, también conocida como proteína inducible por el interferón gamma 9; ip9, también conocida como subfamilia b de pequeñas citoquinas inducibles, miembro 9b; scyb9b) y por lo tanto los moduladores de la actividad de CXCR7 también pueden usarse en indicaciones con la patología asociada con CXCL11. CXCR7 también ha mostrado funcionar como un receptor secuestrador para CXCL12. De este modo, la dianización de CXCR7 ha demostrado alterar la concentración local de CSCL12 dando lugar a una desregulación del gradiente de concentración de CSCL12. Las propiedades biológicas de los moduladores de CXCR7 de este modo incluyen, pero no están limitados a, toda función fisiológica y/o función celular vinculada controlada por CXCL12 (Duda y col.; CXCL12 (SDF1alpha)-CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anticancer therapies?; Clin. Cancer Res. 2011 17(8) 2074-2080; Naumann y col.; CXCR7 function as a scavenger

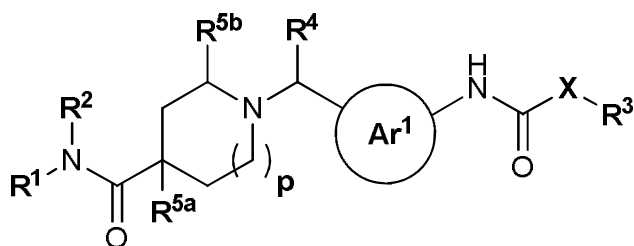
for CXCL12 and CXCL11; Plos One 2010, 5(2)e9175).

La modulación de CXCR7 (usando moléculas pequeñas que antagonizan la unión de CXCL12 en CXCR7, o anticuerpos anti-CXCR7, o técnicas de interferencia de ARN para silenciar la expresión de CXCR7), la modulación de CXCL12 de la actividad/expresión, o la expresión de CXCR7 está, así, asociada con enfermedades y trastornos que incluyen cáncer, notablemente carcinomas, adenocarcinomas, gliomas, glioblastomas, metástasis en el cerebro, mielomas múltiples, carcinoma renal de células claras, cáncer de próstata, adenocarcinoma pancreático, melanoma, melanoma metastásico, rhabdomyosarcoma, carcinoma hepatocelular, tumores de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumores de boca, leucemia de células T en adultos, cáncer de vesícula biliar, tumores cerebrales, sarcoma de Ewing, cáncer de vejiga, meningiomas, linfoma, tumores inducidos por virus, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma de MALT, carcinoma papilar tiroideo, cáncer cervical, osteosarcoma, enfermedad linfoproliferativa, sarcoma de Kaposi; linfoma de células B intraocular primario; inflamación; esclerosis múltiple, rechazo del aloinjerto renal, artritis reumatoide, encefalomielitis autoinmune; enfermedades desmielinizantes; enfermedades vasculares pulmonares, osteoartritis; insuficiencia renal aguda; isquemia; enfermedad inflamatoria del intestino; lesión en el sistema nervioso central, trasplante de células madres hematopoyéticas (HSC), isquemia cerebral; hipertensión pulmonar; síndrome urémico hemolítico asociado con la toxina Shiga; preeclampsia; coriocarcinoma; rinosinusitis crónica; VIH; aterosclerosis; lesión pulmonar aguda; asma; lupus eritematoso sistémico; enfermedades que implican metástasis mediada por CXCR7 y/o CXCL12 y/o CXCL11, quimiotaxis, adhesión celular, migración transendotelial, proliferación celular y/o supervivencia. Los demás trastornos asociados con la modulación de CXCR7 incluyen la retinopatía diabética proliferativa, encefalitis por el virus del Nilo Occidental, lesión vascular y fibrosis pulmonar.

El documento WO2009/076404 desvela ciertos compuestos de carboxamida que comprenden un anillo bicíclico; y el documento WO2008/045564 desvela ciertos compuestos de carboxamida, que son antagonistas del receptor de quimiocina CCR2.

La presente invención provee compuestos nuevos de 1-[*m*-carboxamido(hetero)aril-metil]-heterocicli-carboxamida que son moduladores del receptor CXCR7, es decir, actúan como agonistas del receptor de CXCR7 y/o como antagonistas funcionales y son útiles para la prevención o el tratamiento de enfermedades que responden a la activación de los receptores de CXCL12 y/o receptores de CXCL11; incluyendo trastornos autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, cistitis intersticial, enfermedad celíaca), enfermedades inflamatorias (p. ej., asma, trastorno pulmonar obstructivo crónico, aterosclerosis, miocarditis, sarcoidosis), rechazo de trasplantes, trasplante de células madre hematopoyéticas, fibrosis (por ejemplo, cirrosis del hígado) y especialmente cáncer.

1) Un primer aspecto de la invención hace referencia a los compuestos de fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

Ar¹ representa un grupo fenileno o un grupo heteroarileno de 5 o 6 miembros, en el que el grupo -CHR⁴- y el grupo -NH-CO-X-R³ están unidos en una disposición *meta* a los átomos de carbono del anillo de Ar¹; en el que dicho fenileno o heteroarileno de 5 o 6 miembros está independientemente no sustituido o mono-sustituido, en el que el sustituyente se selecciona a partir del grupo que está seleccionado a partir del grupo que está formado por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) y fluoroalcoxi (C₁₋₃); (notablemente alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno);

X representa un

- enlace directo (es decir R³ está unido directamente al grupo carbonilo);
- -alquilen (C₁₋₄)- que está opcionalmente mono-sustituido, en el que el sustituyente es hidroxilo;
- -cicloalquilen (C₃₋₆)-;
- -CH₂-O-, en el que el oxígeno está unido al grupo R³; o
- -CH=CH-;

R³ representa

- 5 • arilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros; en el que dicho arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; cicloalquilo (C₃₋₆); -CO-alcoxi (C₁₋₄); -SO₂-alquilo (C₁₋₄); y -NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ independientemente representan hidrógeno o alquilo (C₁₋₃), o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado a partir de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno vacante con alquilo (C₁₋₄); en el que en el caso de que dicho heteroarilo de 5 a 10 miembros sea piridina, tal piridina puede adicionalmente estar presente en la forma del N-óxido respectivo;
 - 10 • o, en el caso que X sea un enlace directo o un grupo metileno, **R³** puede además representar
 - un sistema anular bicíclico parcialmente aromático formado por un anillo fenilo que está condensado a un anillo carboxílico saturado de 4 a 6 miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno y oxígeno; en el que dicho sistema anular está opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo (C₁₋₄) o halógeno;
 - 15 ➤ cicloalquilo (C₃₋₈), en el que el cicloalquilo puede opcionalmente contener un átomo de oxígeno anular y en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos metilo;
 - o, en el caso que X sea un enlace directo, **R³** puede además representar alquilo (C₂₋₆);
 - o, en el caso que X sea -CH=CH-, **R³** puede además representar hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o (dimetilamino)metilo;
- 20 **R¹** representa
- alquilo (C₁₋₆) que está opcionalmente mono-sustituido con alcoxi (C₁₋₄) o hidroxilo;
 - fluoroalquilo (C₂₋₃);
 - cicloalquilo (C₃₋₈) o cicloalquil (C₃₋₈)-alquilo (C₁₋₃); en el que los grupos cicloalquilo (C₃₋₈) respectivos pueden opcionalmente contener un átomo de oxígeno anular; en el que el cicloalquilo (C₃₋₈) o el cicloalquil (C₃₋₈)-alquilo (C₁₋₃) independientemente está no sustituido, o sustituido de la siguiente manera:
 - 25 ➤ el grupo cicloalquilo (C₃₋₈) está mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), flúor, hidroxilo-metilo, hidroxilo y ciano; o
 - el grupo alquilo (C₁₋₃) está mono-sustituido con hidroxilo;
- 30 • aril-alquilo (C₁₋₄)- o un heteroaril-alquilo (C₁₋₄) de 5 o 6 miembros, en el que el arilo o el heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente está no sustituido, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, fluoroalquilo (C₁₋₃) y fluoroalcoxi (C₁₋₃) (especialmente alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y fluoroalquilo (C₁₋₃)); o
- 35 • un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo o un grupo indanilo, cuyos grupos están unidos al resto de la molécula a través de un átomo de carbono que es parte del anillo no aromático;

y **R²** representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃); o

40 **R¹** y **R²** junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos representan un anillo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina o azepano, en el que dichos anillos están independientemente no sustituidos, o mono- o di-sustituidos, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en flúor y metilo;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃); y

- **R^{5a}** representa hidrógeno, metilo o flúor; **R^{5b}** representa hidrógeno; y **p** representa los números enteros 0, 1 o 2; o
- 45 • **R^{5a}** representa hidrógeno; **R^{5b}** representa metilo; y **p** representa el número entero 1;

con la excepción de los siguientes compuestos:

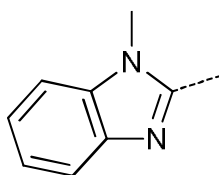
1-[1-[3-(benzoilamino)fenil]etil]-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-piperidinacarboxamida; (n.º de registro CAS 1297116-69-8); y
N-[3-[1-[4-(1-pirrolidinilcarbonil)-1-piperidinil]etil]fenil]-benzamida (n.º de registro CAS 1279551-37-9).

50 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de fórmula (I) pueden de este modo estar presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de una manera conocida para un experto en la materia.

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, especialmente compuestos de ²H

(deuterio) marcado de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 26), cuyos compuestos son idénticos para los compuestos de fórmula (I) excepto que uno o más átomos se han reemplazado cada uno por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que generalmente se encuentra en la naturaleza. Los compuestos isotópicamente marcados, especialmente ^2H (deuterio) marcado de fórmula (I) y sus sales están dentro del ámbito de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con un isótopo más pesado ^2H (deuterio) puede dar lugar a mayor estabilidad metabólica, resultando por ejemplo a mayor semivida *in vivo* o a menores requisitos de dosificación, o puede dar lugar a una inhibición reducida de las enzimas del citocromo P450, resultando por ejemplo, en un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente marcados, o están marcados solamente con uno o más átomos de deuterio. En una subrealización, los compuestos de fórmula (I), no están isotópicamente marcados en absoluto. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) se pueden preparar en analogía con los procedimientos descritos en el presente documento, pero usando la variación isotópica apropiada de reactivos o materiales de partida adecuados. Un grupo particular adecuado para el deuterio marcado es el grupo $-\text{CHR}^4-$ representado en forma $-\text{CD}_2-$ marcado.

En esta solicitud de patente, un enlace dibujado como línea de puntos ilustra los puntos de unión del radical ilustrado. Por ejemplo, el radical ilustrado a continuación



es el grupo 1-metil-1H-benzimidazol-2-ilo.

Cuando la forma plural se usa, por ejemplo, para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas y enfermedades, se pretende que también signifique un único compuesto, sal, composición farmacéutica o enfermedad.

Toda referencia a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 26) se entiende como que hace referencia también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según sea apropiado y oportuno.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a un ácido no tóxico, inorgánico u orgánico y/o a sales de adición de base. Se puede hacer referencia a "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

Las siguientes definiciones aplican a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1), a los compuestos de fórmula (I_P) de acuerdo con la realización 25) y a los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la realización 26) y, *mutatis mutandis*, a través de la descripción (especialmente las realizaciones 2) a 26) a continuación) y las reivindicaciones. Se entiende bien que una definición o definición preferida de un término define y puede reemplazar al término respectivo independientemente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera o de todos los demás términos según se definen en el presente documento.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, o bromo, preferentemente flúor o cloro.

El término "alquilo" usado solo o en combinación, hace referencia a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada saturado que contienen uno a seis (especialmente uno a cuatro) átomos de carbono. La expresión "alquilo (C_{x-y})" (x e y es cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo según se definió anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C₁₋₄) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren metilo y etilo. Se prefiere aún más metilo. Ejemplos particulares de grupos alquilo (C₂₋₆) según se usan para **R**³ son isopropilo y 2,2-dimetilpropilo. Ejemplos particulares de los grupos alquilo (C₁₋₆) según se usan para **R**¹ son metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, *terc*-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1-etilpropilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo y 3,3-dimetilbutilo (se prefieren *terc*-butilo, n-butilo, 1-metilpropilo y 1,1-dimetilpropilo; especialmente *terc*-butilo y 1,1-dimetilpropilo).

La expresión "-alquilen (C₁₋₄)-", usado solo o en combinación, hace referencia a un grupo alquilo enlazado en forma bivalente según se definió anteriormente que contiene uno a cuatro átomos de carbono. Preferentemente, los puntos de unión de cualquier grupo alquilo enlazado de manera bivalente se encuentran en la disposición 1,1-diilo o en la disposición 1,2-diilo. Para el enlazador **X**, los ejemplos de los grupos "-alquilen (C₁₋₄)-", son metileno, etileno, etano-1,1-diilo, propano-2,2-diilo, 2-metil-propan-1,1-diilo. Un ejemplo de tal grupo mono-sustituido con hidroxilo es $-\text{CH}(\text{OH})-$.

Ejemplos de grupos alquilo (C₁₋₆) mono-sustituidos con alcoxi (C₁₋₄) según se usan para **R**¹ son 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-propilo y 2-metoxi-1-metil-etilo.

Ejemplos de grupos alquilo (C₁₋₆) mono-sustituidos con hidroxilo según se usan para **R**¹ son 1-hidroximetil-propilo, 2-hidroxilo-1,1-dimetil-etilo, 1-hidroximetil-2-metil-propilo y 1-hidroximetil-2,2-dimetil-propilo.

El término "alcoxi" usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O-, en el que el grupo alquilo es según se definió anteriormente. La expresión "alcoxi (C_{x-y})" (x y y es cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi según se definió anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C₁₋₄) significa un grupo de fórmula alquil (C₁₋₄)-O- en el cual el término "alquilo (C₁₋₄)" tiene el significado previamente dado. Ejemplos de grupos alcoxi son metilo, etilo, propilo, n-propoxi, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren etoxi y en especial, metoxi.

El término "fluoroalquilo" hace referencia a un grupo alquilo según se definió anteriormente que contiene uno a tres átomos de carbono, en el que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. La expresión "fluoroalquilo (C_{x-y})" (x y y es cada uno un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo según se definió anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo (C₁₋₃) contiene de uno a tres átomos de carbono en el cual de uno a siete átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. Ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefieren los grupos fluoroalquilo (C₁), tal como trifluorometilo. Un ejemplo de un grupo fluoroalquilo (C₂₋₃) según se usa para **R**¹ es 2,2,2-trifluoroetilo.

El término "fluoroalcoxi" hace referencia a un grupo alcoxi según se definió anteriormente que contiene uno a tres átomos de carbono, en el que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. La expresión "fluoroalcoxi (C_{x-y})" (x y y es cada uno un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi según se definió anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalcoxi (C₁₋₃) contiene de uno a tres átomos de carbono en el cual de uno a siete átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. Ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi, 2-fluorometoxi, 2,2-difluorometoxi y 2,2,2-trifluorometoxi. Se prefieren los grupos fluoroalcoxi (C₁) tales como trifluorometoxi y difluorometoxi.

El término "ciano" hace referencia al grupo -CN.

El término "cicloalquilo", usado solo o en combinación, hace referencia a un anillo carbocíclico mono-o bicíclico saturado que contiene tres a ocho átomos de carbono. La expresión "cicloalquilo (C_{x-y})" (x y y es cada uno un número entero) se refiere a un grupo cicloalquilo según se definió anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo (C₃₋₈) contiene de tres a ocho átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefieren el ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión "cicloalquilo (C₃₋₈)", en la que el cicloalquilo puede opcionalmente contener un átomo de oxígeno en el anillo", hace referencia a un grupo cicloalquilo mono-o bi-cíclico según se definió anteriormente. Además, un átomo de carbono en el anillo de dicho cicloalquilo puede reemplazarse por un átomo de oxígeno. Para los sustituyentes **R**³, dichos grupos están no sustituidos o pueden sustituirse con hasta cuatro grupos metilo. Ejemplos son los grupos cicloalquilo no sustituidos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptano y biciclo[2,2,1]heptan-2-ilo; los grupos cicloalquilo sustituidos 2,2-dimetilciclopropilo, 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo; tal como tetrahidrofurano y tetrahidropirano. Para el sustituyente **R**¹, los grupos cicloalquilo (C₃₋₈) están no sustituidos o pueden estar mono- o di-sustituidos, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), flúor, hidroximetilo, hidroxilo y ciano. Ejemplos son los grupos cicloalquilo no sustituidos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y biciclo[2,2,1]heptan-2-ilo; los grupos cicloalquilo sustituidos 1-ciano-ciclopropilo, 1-hidroximetil-ciclopentilo, 4-hidroxilo-ciclohexilo, 4-metil-ciclohexilo, 4-*terc*-butil-ciclohexilo, 4,4-difluoro-ciclohexilo; como también tetrahidrofurano y tetrahidropirano.

La expresión "-cicloalquilen (C₃₋₆)-" hace referencia a un grupo cicloalquilo bivalente según se definió anteriormente. Preferentemente, los puntos de unión de dicho grupo cicloalquilo enlazado de manera bivalente se encuentran en la disposición 1,1-diilo o en la disposición 1,2-diilo. Ejemplos de grupos -cicloalquilen (C₃₋₆)- según se usan para X son ciclopropano-1,1-diilo y ciclopropano-1,2-diilo.

La expresión "cicloalquil (C₃₋₈)-alquilo (C₁₋₃)" tal como se usa para el sustituyente **R**¹ hace referencia a un grupo cicloalquilo (C₃₋₈) según se definió anteriormente que está unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilen (C₁₋₃) según se definió anteriormente. Para los sustituyentes **R**¹, la parte del grupo cicloalquilo (C₃₋₈) está insustituída o sustituida según se definió explícitamente. En el caso de que cicloalquilo (C₃₋₈) esté no sustituido, el grupo alquilo (C₁₋₃) está no sustituido, o puede estar mono-sustituido con hidroxilo. Un ejemplo de tal grupo alquilo (C₁₋₃) no sustituido es metileno. Un ejemplo de tal grupo alquilo (C₁₋₃) monosustituido con hidroxilo es 2-hidroxietano-1,1-diilo.

El término "arilo" usado solo o en combinación, significa fenilo o naftilo. Los grupos arilo antemencionados están no sustituidos o sustituidos según se definió explícitamente.

Para el sustituyente **R**³ que representa arilo, el término hace referencia a fenilo o naftilo, especialmente fenilo. El grupo arilo según se usa para el sustituyente **R**³ está no sustituido, o mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que está formado por alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; cicloalquilo (C₃₋₆), -CO-alcoxi (C₁₋₄); -SO₂-alquilo (C₁₋₄); -NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ independientemente representan hidrógeno o alquilo (C₁₋₃), o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado a partir de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y

5 piperazinilo opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno vacante con alquilo (C₁₋₄). En una subrealización, está no sustituido, o mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que está formado por alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; cicloalquilo (C₃₋₆); -NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ independientemente representan hidrógeno o alquilo (C₁₋₃), o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado a partir de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno vacante con alquilo (C₁₋₄). En una subrealización adicional, está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), fluoroalquilo (C₁₋₃), fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; y ciano.

10 Ejemplos de R³ que representan arilo (especialmente siendo X un enlace directo) son fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-metilfenilo, 4-etilfenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 4-cloro-2-metil-fenilo, 3-fluoro-2-metil-fenilo, 3-fluoro-5-metil-fenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 4-fluoro-2-metil-fenilo, 4-fluoro-3-metil-fenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 5-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 4-(2-fluoroetil)-fenilo, 4-isopropilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-5-metoxifenilo, 3-metil-4-metoxifenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-*terc*-butilfenilo, 4-isobutil-fenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-6-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 4-pentafluoroetil-fenilo y 3,5-bis-trifluorometil-fenilo. Además de la lista anterior, ejemplos adicionales de R³ que representan arilo (especialmente siendo X -alquilen (C₁₋₄)- opcionalmente sustituido son fenilo, 2-naftilo, 2-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2,3-dicloro-6-fluorofenilo, 2,4-dicloro-5-fluorofenilo, 2-cloro-3,6-difluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-cloro-3-trifluorometilfenilo, 2,3-dicloro-6-trifluorometilfenilo y 2,6-dicloro-3-trifluorometilfenilo.

Ejemplos particulares de grupos fenileno según se usan para el grupo Ar¹ son 4-fluoro-1,3-fenileno, 1,3-fenileno, 2-cloro-1,3-fenileno, 4-cloro-1,3-fenileno, 6-cloro-1,3-fenileno, 2-metil-1,3-fenileno, 4-metil-1,3-fenileno, 5-metil-1,3-fenileno, 6-metil-1,3-fenileno, 2-metoxi-1,3-fenileno, 4-metoxi-1,3-fenileno, 5-metoxi-1,3-fenileno y 6-metoxi-1,3-fenileno; y además de los enumerados anteriormente: 4-etil-1,3-fenileno, 5-etil-1,3-fenileno, 6-etil-1,3-fenileno; en los que en los grupos anteriores, el grupo -NH-CO- está unido en la posición 1.

35 La expresión "aril-alquilo (C₁₋₄)-" hace referencia a un grupo arilo según se definió anteriormente que está vinculado al resto de la molécula a través de un grupo alquilen(C₁₋₄) según se definió anteriormente (especialmente a través de un grupo metileno o etileno). La parte del grupo arilo del aril-alquilo (C₁₋₄)- está insustituida o sustituida según se definió explícitamente. Para el sustituyente R¹, tal grupo arilo está no sustituido, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que está formado por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, fluoroalquilo (C₁₋₃) y fluoroalcoxi (C₁₋₃) (especialmente alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y fluoroalquilo (C₁₋₃)). Ejemplos son fenilo, 1-naftilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo y 4-metoxifenilo.

40 El término "heteroarilo", usado solo o en combinación, significa un anillo aromático bicíclico o monocíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno a un máximo de cuatro heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado a partir de oxígeno, nitrógeno y azufre. Ejemplos de dichos grupos heteroarilo son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo y imidazotiazolilo. Los grupos heteroarilo antemencionados están no sustituidos o sustituidos según se definió explícitamente.

50 En el caso de que R³ represente "heteroarilo", el término significa los grupos antemencionados. En una realización, el término especialmente hace referencia a tiofenilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, piridinilo, 1-oxipiridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, benzofuranilo, indazolilo, indolilo, pirrolopiridinilo (notablemente pirrolo[3,2-b]piridinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo), quinoxalinilo, naftiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y pirazolo[3,4-b]piridinilo. Los grupos heteroarilo antemencionados según se usan para el sustituyente R³ están insustituidos o sustituidos según se definió explícitamente. En particular, los grupos heteroarilo antemencionados están no sustituidos, o mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que está formado por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), fluoroalquilo (C₁₋₃), fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno, ciano, cicloalquilo (C₃₋₆); -CO-alcoxi (C₁₋₄); y -NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ independientemente representan hidrógeno o alquilo (C₁₋₃), o, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado a partir de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno vacante con alquilo (C₁₋₄). En una subrealización, está no sustituido, o mono-, di- o tri-sustituido (especialmente no sustituido, o mono- o di-sustituido), en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno y ciano. En una subrealización adicional, los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que está formado por alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋

3); halógeno y ciano. En una subrealización adicional, los sustituyentes se seleccionan a partir del grupo que está formado por alquilo (C_{1-4}) y halógeno. La parte de los grupos de piridina del heteroarilo según se usan para el sustituyente R^3 puede además, estar presentes en la forma de los N-óxidos respectivos. Ejemplos particulares de R^3 que representa heteroarilo (especialmente donde X es un enlace directo) son tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, 5-metil-tiofen-2-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 5-*terc*-butil-tiofen-2-ilo, 4-isobutil-5-metil-tiofen-2-ilo, 2-(pirrolidin-1-il)-tiazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, 1-metil-1H-imidazol-4-ilo, pirazol-4-ilo, 5-isobutil-2-metil-2H-pirazol-3-ilo, pirrol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-3-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-3-ilo, 6-cloro-piridin-2-ilo, 6-cloro-piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 4-cloro-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-3-ilo, 4-metil-piridin-3-ilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 6-metil-piridin-3-ilo, 4,6-dimetil-piridin-2-ilo, 5-etil-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-metil-piridin-3-ilo, 2,6-dicloro-piridin-3-ilo, 5,6-dicloro-piridin-3-ilo, 5-metoxi-piridin-3-ilo, 2-metoxi-piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo, 5-ciclopropil-piridin-3-ilo, 2,6-dicloro-5-fluoro-piridin-3-ilo, 2-cloro-6-metoxi-piridin-3-ilo, 4-trifluorometil-piridin-2-ilo, 2-trifluorometil-piridin-3-ilo, 6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 5-trifluorometil-piridin-3-ilo, 5-trifluorometil-piridin-2-ilo, 5-(pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilo, 2-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilo, 6-dietilamino-piridin-3-ilo, 2-ciclopentil-6-metil-piridin-4-ilo, 1-oxi-piridin-2-ilo, 5-fluoro-1-oxi-piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, 4-metil-pirimidin-5-ilo, 6-metil-pirimidin-4-ilo, 2-metil-pirimidin-4-ilo, 2,6-dimetoxi-pirimidin-4-ilo, 2-dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 3-cloro-6-metil-pirazin-4-ilo, benzofuran-3-ilo, 1H-indazole-3-ilo, 1H-indolo-3-ilo, 1-metil-1H-indolo-3-ilo, 1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-ilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilo, quinoxalin-2-ilo, [1,6]-naftiridin-2-ilo, quinolina-2-ilo, quinolina-6-ilo, quinolina-3-ilo, 7-cloro-quinolina-3-ilo, isoquinolina-4-ilo, isoquinolina-1-ilo, isoquinolina-4-ilo, isoquinolina-8-ilo, 1-isopropil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilo. Además de lo antemencionado, ejemplos adicionales son 3-(metoxicarbonil)-piridin-5-ilo, 1-oxi-6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 1-oxi-5-trifluorometil-piridin-2-ilo, 5-cloro-1-oxi-piridin-2-ilo, 5-metil-1-oxi-piridin-3-ilo, 5-metil-piridin-3-ilo, 5-cloro-3-fluoro-piridin-2-ilo, 6-bromo-piridin-2-ilo, 5-amino-piridin-2-ilo, 6-metil-piridazin-4-ilo, benzo[1,2,3]tiadiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo y 2-metil-benzotiazol-5-ilo. Además de lo antemencionado, ejemplos adicionales de R^3 que representan heteroarilo (especialmente donde X es un -alquilen (C_{1-4})- opcionalmente sustituido) son 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-tiazol-4-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirazin-2-ilo, 1-metil-1H-indol-3-ilo y benzimidazol-2-ilo.

La expresión "heteroaril-alquilo (C_{1-4})- de 5 o 6 miembros" hace referencia a un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros según se definió anteriormente que está vinculado al resto de la molécula a través de un grupo alquilen(C_{1-4}) según se definió anteriormente (especialmente a través de un grupo metileno o etileno). La parte del grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros del heteroaril-alquilo (C_{1-4}) de 5 o 6 miembros está insustituida o sustituida según se definió explícitamente. Para el sustituyente R^1 , dicho grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros está no sustituido, o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}); alcoxi (C_{1-4}); halógeno, ciano; fluoroalquilo (C_{1-3}) y fluoroalcoxi (C_{1-3}). Ejemplos son piridin-2-ilo; piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tiazol-2-ilo y 5-metil-2-trifluorometil-furan-3-ilo.

En el caso que Ar^1 represente un grupo heteroarileno de 5 o 6 miembros, dicho grupo heteroarileno hace referencia a un grupo heteroarilo bivalente de 5 o 6 miembros según se definió anteriormente; en el que el grupo -CHR⁴- y el grupo -NH-CO-X-R³ están unidos en la disposición meta (o en otras palabras: en una disposición 1,3) a los átomos de carbono del anillo de dichos grupos. Ejemplos de tales grupos heteroarileno de 5 o 6 miembros son furano-diilo, oxazol-diilo, isoxazol-diilo, oxadiazol-diilo, tiofen-diilo, tiazol-diilo, isotiazol-diilo, tiadiazol-diilo, pirrol-diilo, imidazol-diilo, pirazol-diilo, [1,2,4]-triazol-diilo, piridin-diilo, pirimidin-diilo, piridazina-diilo y pirazina-diilo. Especialmente, ejemplos son tiazol-diilo (notablemente tiazol-2,4-diilo), tiofen-diilo (notablemente tiofen-2,4-diil), piridin-diilo (notablemente piridin-2,4-diilo, piridin-3,5-diilo) y pirimidin-diilo (notablemente pirimidin-2,4-diilo, pirimidin-4,6-diilo).

En el caso de que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos representen un anillo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, o azepano, en los que dichos anillos independientemente están no sustituidos, o sustituidos según se definió explícitamente, los ejemplos de dichos grupos son pirrolidina, 2-metil-pirrolidina, 3-fluoro-pirrolidina, 3,3-difluoro-pirrolidina, 3,3-dimetil-pirrolidina, 2,2-dimetil-pirrolidina, 2,5-dimetil-pirrolidina, piperidina, 4,4-difluoro-piperidina y azepano.

Ejemplos de grupos 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo o indanilo los cuales están unidos al resto de la molécula a través de un átomo de carbono que es parte de un anillo no aromático, son indan-1-ilo, indan-2-ilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo.

Ejemplos de sistemas anulares bicíclicos parcialmente aromáticos que están formados por un anillo fenilo que está condensado a un anillo carboxílico saturado de 4 a 6 miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno y oxígeno; en el que dicho sistema anular está opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo (C_{1-4}) o halógeno, están especialmente no sustituidos o mono-sustituidos con halógeno. Ejemplos son los sistemas anulares carbocíclicos biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-ilo, indan-1-ilo; como también sistemas anulares heterocíclicos 2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-3-ilo y 7-cloro-2,3-dihidro-benzofuran-4-ilo.

Se presentan a continuación realizaciones adicionales de la invención:

2) Una segunda realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que Ar^1

representa un grupo fenileno o un grupo heteroarileno de 5 o 6 miembros, en el que el grupo -CHR⁴- y el grupo -NH-CO-X-R³ están unidos en la disposición *meta* al átomo de carbono del anillo de Ar¹; en el que dicho fenileno está no sustituido o mono-sustituido, en el que el sustituyente se selecciona a partir del grupo que está formado por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) y fluoroalcoxi (C₁₋₃) (notablemente alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno); y dicho heteroarileno de 5 o 6 miembros está independientemente no sustituido. En una subrealización, dicho heteroarileno de 5 o 6 miembros está seleccionado a partir del grupo que está formado por tiazol-diilo (notablemente tiazol-2,4-diilo), tiofen-diilo (notablemente tiofen-2,4-diilo), piridin-diilo (notablemente piridin-2,4-diilo, piridin-3,5-diilo) y pirimidin-diilo (notablemente pirimidin-2,4-diilo, pirimidin-4,6-diilo).

3) Otra realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que Ar¹ representa un grupo fenileno, en el que el grupo -CHR⁴- y el grupo -NH-CO-X-R³ están unidos en la disposición *meta* a dicho grupo fenileno; en el que dicho fenileno está no sustituido o mono-sustituido, en el que el sustituyente se selecciona a partir del grupo que está formado por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) y fluoroalcoxi (C₁₋₃) (notablemente alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno).

4) Otra realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que Ar¹ representa un grupo heteroarileno no sustituido de 5 o 6 miembros, en el que el grupo -CHR⁴- y el grupo -NH-CO-X-R³ están unidos en la disposición *meta* a los átomos de carbono anulares de Ar¹. En una subrealización, dicho heteroarileno de 5 o 6 miembros está seleccionado a partir del grupo que está formado por tiazol-diilo (notablemente tiazol-2,4-diilo), tiofen-diilo (notablemente tiofen-2,4-diilo), piridin-diilo (notablemente piridin-2,4-diilo, piridin-3,5-diilo) y pirimidin-diilo (notablemente pirimidin-2,4-diilo, pirimidin-4,6-diilo).

5) Otra realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en las que

- X representa un enlace directo; -alquilen (C₁₋₄)- que está opcionalmente mono-sustituido, en el que el sustituyente es hidroxilo; -cicloalquilen (C₃₋₆)-; o -CH₂-O-, en el que el oxígeno está unido al grupo R³; y R³ representa arilo o un heteroarilo de 5 o 10 miembros; en el que dicho arilo o heteroarilo de 5 o 10 miembros está independientemente no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; cicloalquilo (C₃₋₆); y -NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ independientemente representan hidrógeno o alquilo (C₁₋₃), o, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado a partir de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno vacante con alquilo (C₁₋₄); en el que en dicho caso el heteroarilo de 5 a 10 miembros es piridina, tal piridina puede además estar presente en la forma del N-óxido respectivo; o
- X representa un enlace directo o metileno; y R³ representa un anillo bicíclico parcialmente aromático formado por un anillo fenilo que está condensado a un anillo carboxílico saturado de 4 a 6 miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno y oxígeno; en el que dicho sistema anular está opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo (C₁₋₄) o halógeno, o
- X representa un enlace directo o metileno y R³ representa cicloalquilo (C₃₋₈), en el que el cicloalquilo puede opcionalmente contener un átomo de oxígeno anular y en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos metilo; o
- X representa un enlace directo; y R³ representa alquilo (C₂₋₆).

6) Otra realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en las que

- X representa un enlace directo; -alquilen (C₁₋₄)- que está opcionalmente mono-sustituido, en el que el sustituyente es hidroxilo, ciclopropileno o -CH₂-O-, en el que el oxígeno está unido al grupo R³; y
 - R³ representa arilo (especialmente fenilo) que está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido (especialmente no sustituido, o mono- o di-sustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), fluoroalquilo (C₁₋₃), fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; y ciano; o
 - R³ representa un heteroarilo de 5 a 10 miembros [notablemente seleccionado a partir del grupo que está formado por tiofenilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, benzofuranilo, indazolilo, indolilo, pirrolopiridinilo (notablemente pirrolo[3,2-b]piridinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo), quinoxalinilo, naftiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y pirazolo[3,4-b]piridinilo]; que está no sustituido, mono-, di- o tri- sustituido (especialmente no sustituido, o mono- o di-sustituido), en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); halógeno; cicloalquilo (C₃₋₆); y -NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₃), o, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado a partir de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno vacante con alquilo (C₁₋₄); en el que en dicho caso el heteroarilo de 5 a 10 miembros es piridina, tal piridina puede además estar presente en la forma del

N-óxido respectivo; o

- X representa un enlace directo o metileno y R^3 representa biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trieno-7-ilo, indan-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-3-ilo y 7-cloro-2,3-dihidro-benzofuran-4-ilo; o
- X representa un enlace directo o metileno; y R^3 representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, biciclo[2,2,1]heptan-2-il 2,2-dimetilciclopropilo, 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo; o
- X representa un enlace directo; y R^3 representa alquilo (C_{2-6}).

7) Otra realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en las que

- X representa un enlace directo; metileno; etileno; etan-1,1-diilo; propan-2,2-diilo; 2-metil-propan-1,1-diilo; -CH(OH)-; ciclopropileno; o -CH₂O-, en el que el oxígeno está unido al grupo R^3 [notablemente X representa un enlace directo o metileno]; y

➤ R^3 representa arilo (especialmente fenilo) que está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido (especialmente no sustituido, o mono- o di-sustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), fluoroalquilo (C_{1-3}), fluoroalcoxi (C_{1-3}); halógeno; y ciano; o

➤ R^3 representa un heteroarilo de 5 a 10 miembros [notablemente seleccionado a partir del grupo que está formado por tiofenilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, benzofuranilo, indazolilo, indolilo, pirrolopiridinilo (especialmente pirrolo[3,2-b]piridinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo), quinoxalinilo, naftiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y pirazolo[3,4-b]piridinilo]; que está no sustituido, mono-, di- o tri- sustituido (especialmente no sustituido, o mono- o di-sustituido), en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}); alcoxi (C_{1-4}); fluoroalquilo (C_{1-3}); halógeno; cicloalquilo (C_{3-6}); y -NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C_{1-3}), o, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado a partir de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno vacante con metilo; en el que en dicho caso el heteroarilo de 5 a 10 miembros es piridina, tal piridina puede además estar presente en la forma del N-óxido respectivo; o

- X representa un enlace directo o metileno y R^3 representa biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trieno-7-ilo, indan-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-3-ilo y 7-cloro-2,3-dihidro-benzofuran-4-ilo; o
- X representa un enlace directo o metileno; y R^3 representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, biciclo[2,2,1]heptan-2-il 2,2-dimetilciclopropilo, 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo; o
- X representa un enlace directo; y R^3 representa alquilo (C_{2-6}).

8) Otra realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7) en las que X representa un enlace directo o metileno (especialmente un enlace directo).

9) Otra realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 7) en las que X representa metileno; etileno; etan-1,1-diilo; propan-2,2-diilo; o ciclopropileno (especialmente metileno).

10) Otra realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en las que R^1 representa

- alquilo (C_{1-6}) que está opcionalmente mono-sustituido con alcoxi (C_{1-4}) o hidroxilo;
- fluoroalquilo (C_{2-3});
- cicloalquilo (C_{3-8}); en el que el grupo cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno anular, en el que el cicloalquilo (C_{3-8}) está no sustituido, o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que está formado por alquilo (C_{1-4}), flúor, hidroximetilo, hidroxilo y ciano;
- cicloalquil (C_{3-8})alquilo- (C_{1-3}) ; en el que el grupo alquilo (C_{1-3}) está opcionalmente mono-sustituido con hidroxilo;
- aril-alquilo (C_{1-4})-, en el que el arilo está no sustituido, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, ciano, fluoroalquilo (C_{1-3}) y fluoroalcoxi (C_{1-3}) (especialmente alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno y fluoroalquilo (C_{1-3}));
- heteroaril-alquilo (C_{1-4})- de 5 o 6 miembros, en el que el heteroarilo de 5 o 6 miembros está no sustituido, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, ciano, fluoroalquilo (C_{1-3}) y fluoroalcoxi (C_{1-3}) (especialmente alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno y fluoroalquilo (C_{1-3})); o
- un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo o un grupo indanilo, cuyos grupos están unidos al resto de la molécula

a través de un átomo de carbono que es parte del anillo no aromático;

y R^2 representa hidrógeno o alquilo (C_{1-3}); o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos representan un anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, o azepano, en los que dichos anillos están independientemente no sustituidos, o mono- o di-sustituidos, en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en flúor y metilo.

11) Otra realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en las que R^1 representa

- alquilo (C_{1-6}) que está opcionalmente mono-sustituido con alcoxi (C_{1-4}) o hidroxilo;
- fluoroalquilo (C_{2-3});
- cicloalquilo (C_{3-8}); en el que el grupo cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno anular, en el que el cicloalquilo (C_{3-8}) está no sustituido, o mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), flúor, hidroximetilo e hidroxilo;
- un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo o un grupo indanilo, cuyos grupos están unidos al resto de la molécula a través de un átomo de carbono que es parte del anillo no aromático;

y R^2 representa hidrógeno, metilo o etilo (especialmente hidrógeno); o

R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos representan un anillo de azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, o azepano, en los que dichos anillos están independientemente no sustituidos, o mono- o di-sustituidos, en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en flúor y metilo.

12) Otra realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en las que R^1 representa

- alquilo (C_{1-6}) que está opcionalmente mono-sustituido con alcoxi (C_{1-4}) o hidroxilo;
- fluoroalquilo (C_{2-3});
- cicloalquilo (C_{3-8}); en el que el grupo cicloalquilo (C_{3-8}) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno anular, en el que el cicloalquilo (C_{3-8}) está no sustituido, o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que está formado por alquilo (C_{1-4}), flúor, hidroximetilo e hidroxilo; o
- un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo o un grupo indanilo, cuyos grupos están unidos al resto de la molécula a través de un átomo de carbono que es parte del anillo no aromático;

y R^2 representa hidrógeno, metilo o etilo (especialmente hidrógeno).

13) Otra realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en las que

- R^1 representa alquilo (C_{3-6}); o un grupo seleccionado a partir del grupo que está formado por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2,2,1]heptan-2-ilo, 1-hidroximetil-ciclopentilo, 4-hidroxiciclohexilo, 4-metil-ciclohexilo, 4-*terc*-butil-ciclohexilo, 4,4-difluoro-ciclohexilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano (especialmente ciclopentilo y ciclohexilo);
- y R^2 representa hidrógeno, metilo o etilo (especialmente hidrógeno).

14) Otra realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 9), en las que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos representan un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, o azepano, en los que dichos anillos están independientemente no sustituidos, mono- o di-sustituidos, en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en flúor y metilo.

15) Otra realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en las que R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos representan pirrolidina, 2-metil-pirrolidina, 3-fluoro-pirrolidina, 3,3-difluoro-pirrolidina, 3,3-dimetil-pirrolidina, 2,2-dimetil-pirrolidina, 2,5-dimetil-pirrolidina, piperidina, 4,4-difluoro-piperidina o azepano.

16) Otra realización hace referencia a los compuestos conforme a cualquiera una de las realizaciones 1) a 15) en las que R^4 representa hidrógeno o metilo (especialmente hidrógeno).

17) Otra realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 16) en las que R^{5b} representa hidrógeno y R^{5a} representa hidrógeno, metilo o flúor (especialmente hidrógeno); y p representa el número entero 0, 1 o 2.

18) Otra realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 16) en las que R^{5a} representa hidrógeno; R^{5b} representa metilo; y p representa el número entero 1.

19) Otra realización hace referencia a los compuestos conforme a cualquiera una de las realizaciones 1) a 18) en las que **R¹** representa hidrógeno.

20) Otra realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con la realización 17) en la que **p** representa el número entero 0.

5 21) Otra realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con la realización 17) en la que **p** representa el número entero 2.

10 22) La invención, además, hace referencia a los compuestos de fórmula (I) según se definió en la realización 1), o a tales compuestos limitados además por las características de cualquiera una de las reivindicaciones 2) a 21), considerando sus respectivas dependencias; a sus sales farmacéuticamente aceptables; y al uso de dichos compuestos como medicamentos especialmente en el tratamiento de trastornos relacionados con una disfunción del receptor de CXCR7 o sus ligandos. Para evitar toda duda, especialmente las siguientes realizaciones que hacen referencia a los compuestos de fórmula (I) son así posibles y se desvelan especialmente en el presente documento en forma individualizada:

15 1, 2+1, 3+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 7+1, 7+2+1, 7+3+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1, 8+5+1, 8+5+2+1, 8+5+3+1, 8+6+1, 8+6+2+1, 8+6+3+1, 8+7+1, 8+7+2+1, 8+7+3+1, 10+1, 10+2+1, 10+3+1, 10+5+1, 10+5+2+1, 10+5+3+1, 10+6+1, 10+6+2+1, 10+6+3+1, 10+7+1, 10+7+2+1, 10+7+3+1, 10+8+1, 10+8+2+1, 10+8+3+1, 10+8+5+1, 10+8+5+2+1, 10+8+5+3+1, 10+8+6+1, 10+8+6+2+1, 10+8+6+3+1, 10+8+7+1, 10+8+7+2+1, 10+8+7+3+1, 11+1, 11+2+1, 11+3+1, 11+5+1, 11+5+2+1, 11+5+3+1, 11+6+1, 11+6+2+1, 11+6+3+1, 11+7+1, 11+7+2+1, 11+7+3+1, 11+8+1, 11+8+2+1, 11+8+3+1, 11+8+5+1, 11+8+5+2+1, 11+8+5+3+1, 11+8+6+1, 11+8+6+2+1, 11+8+6+3+1, 11+8+7+1, 11+8+7+2+1, 11+8+7+3+1, 16+1, 16+2+1, 16+3+1, 16+5+1, 16+5+2+1, 16+5+3+1, 16+6+1, 16+6+2+1, 16+6+3+1, 16+7+1, 16+7+2+1, 16+7+3+1, 16+8+1, 16+8+2+1, 16+8+3+1, 16+8+5+1, 16+8+5+2+1, 16+8+5+3+1, 16+8+6+1, 16+8+6+2+1, 16+8+6+3+1, 16+8+7+1, 16+8+7+2+1, 16+8+7+3+1, 16+10+1, 16+10+2+1, 16+10+3+1, 16+10+5+1, 16+10+5+2+1, 16+10+5+3+1, 16+10+6+1, 16+10+6+2+1, 16+10+6+3+1, 16+10+7+1, 16+10+7+2+1, 16+10+7+3+1, 16+10+8+1, 16+10+8+2+1, 16+10+8+3+1, 16+10+8+5+1, 16+10+8+5+2+1, 16+10+8+5+3+1, 16+10+8+6+1, 16+10+8+6+2+1, 16+10+8+6+3+1, 16+10+8+7+1, 16+10+8+7+2+1, 16+10+8+7+3+1, 16+11+1, 16+11+2+1, 16+11+3+1, 16+11+5+1, 16+11+5+2+1, 16+11+5+3+1, 16+11+6+1, 16+11+6+2+1, 16+11+6+3+1, 16+11+7+1, 16+11+7+2+1, 16+11+7+3+1, 16+11+8+1, 16+11+8+2+1, 16+11+8+3+1, 16+11+8+5+1, 16+11+8+5+2+1, 16+11+8+5+3+1, 16+11+8+6+1, 16+11+8+6+2+1, 16+11+8+6+3+1, 16+11+8+7+1, 16+11+8+7+2+1, 16+11+8+7+3+1, 17+1, 17+2+1, 17+3+1, 17+5+1, 17+5+2+1, 17+5+3+1, 17+6+1, 17+6+2+1, 17+6+3+1, 17+7+1, 17+7+2+1, 17+7+3+1, 17+8+1, 17+8+2+1, 17+8+3+1, 17+8+5+1, 17+8+5+2+1, 17+8+5+3+1, 17+8+6+1, 17+8+6+2+1, 17+8+6+3+1, 17+8+7+1, 17+8+7+2+1, 17+8+7+3+1, 17+10+1, 17+10+2+1, 17+10+3+1, 17+10+5+1, 17+10+5+2+1, 17+10+5+3+1, 17+10+6+1, 17+10+6+2+1, 17+10+6+3+1, 17+10+7+1, 17+10+7+2+1, 17+10+7+3+1, 17+10+8+1, 17+10+8+2+1, 17+10+8+3+1, 17+10+8+5+1, 17+10+8+5+2+1, 17+10+8+5+3+1, 17+10+8+6+1, 17+10+8+6+2+1, 17+10+8+6+3+1, 17+10+8+7+1, 17+10+8+7+2+1, 17+10+8+7+3+1, 17+11+1, 17+11+2+1, 17+11+3+1, 17+11+5+1, 17+11+5+2+1, 17+11+5+3+1, 17+11+6+1, 17+11+6+2+1, 17+11+6+3+1, 17+11+7+1, 17+11+7+2+1, 17+11+7+3+1, 17+11+8+1, 17+11+8+2+1, 17+11+8+3+1, 17+11+8+5+1, 17+11+8+5+2+1, 17+11+8+5+3+1, 17+11+8+6+1, 17+11+8+6+2+1, 17+11+8+6+3+1, 17+11+8+7+1, 17+11+8+7+2+1, 17+11+8+7+3+1, 17+16+1, 17+16+2+1, 17+16+3+1, 17+16+5+1, 17+16+5+2+1, 17+16+5+3+1, 17+16+6+1, 17+16+6+2+1, 17+16+6+3+1, 17+16+7+1, 17+16+7+2+1, 17+16+7+3+1, 17+16+8+1, 17+16+8+2+1, 17+16+8+3+1, 17+16+8+5+1, 17+16+8+5+2+1, 17+16+8+5+3+1, 17+16+8+6+1, 17+16+8+6+2+1, 17+16+8+6+3+1, 17+16+8+7+1, 17+16+8+7+2+1, 17+16+8+7+3+1, 17+16+10+1, 17+16+10+2+1, 17+16+10+3+1, 17+16+10+5+1, 17+16+10+5+2+1, 17+16+10+5+3+1, 17+16+10+6+1, 17+16+10+6+2+1, 17+16+10+6+3+1, 17+16+10+7+1, 17+16+10+7+2+1, 17+16+10+7+3+1, 17+16+10+8+1, 17+16+10+8+2+1, 17+16+10+8+3+1, 17+16+10+8+5+1, 17+16+10+8+5+2+1, 17+16+10+8+5+3+1, 17+16+10+8+6+1, 17+16+10+8+6+2+1, 17+16+10+8+6+3+1, 17+16+10+8+7+1, 17+16+10+8+7+2+1, 17+16+10+8+7+3+1, 17+16+11+1, 17+16+11+2+1, 17+16+11+3+1, 17+16+11+5+1, 17+16+11+5+2+1, 17+16+11+5+3+1, 17+16+11+6+1, 17+16+11+6+2+1, 17+16+11+6+3+1, 17+16+11+7+1, 17+16+11+7+2+1, 17+16+11+7+3+1, 17+16+11+8+1, 17+16+11+8+2+1, 17+16+11+8+3+1, 17+16+11+8+5+1, 17+16+11+8+5+2+1, 17+16+11+8+5+3+1, 17+16+11+8+6+1, 17+16+11+8+6+2+1, 17+16+11+8+6+3+1, 17+16+11+8+7+1, 17+16+11+8+7+2+1, 17+16+11+8+7+3+1, 19+17+1+1, 19+17+1+2+1, 19+17+1+3+1, 19+17+1+5+1, 19+17+1+5+2+1, 19+17+1+5+3+1, 19+17+1+6+1, 19+17+1+6+2+1, 19+17+1+6+3+1, 19+17+1+7+1, 19+17+1+7+2+1, 19+17+1+7+3+1, 19+17+1+8+1, 19+17+1+8+2+1, 19+17+1+8+3+1, 19+17+1+8+5+1, 19+17+1+8+5+2+1, 19+17+1+8+5+3+1, 19+17+1+8+6+1, 19+17+1+8+6+2+1, 19+17+1+8+6+3+1, 19+17+1+8+7+1, 19+17+1+8+7+2+1, 19+17+1+8+7+3+1, 19+17+10+1, 19+17+10+2+1, 19+17+10+3+1, 19+17+10+5+1, 19+17+10+5+2+1, 19+17+10+5+3+1, 19+17+10+6+1, 19+17+10+6+2+1, 19+17+10+6+3+1, 19+17+10+7+1, 19+17+10+7+2+1, 19+17+10+7+3+1, 19+17+10+7+3+1, 19+17+10+8+1, 19+17+10+8+2+1, 19+17+10+8+3+1, 19+17+10+8+5+1, 19+17+10+8+5+2+1, 19+17+10+8+5+3+1, 19+17+10+8+6+1, 19+17+10+8+6+2+1, 19+17+10+8+6+3+1, 19+17+10+8+7+1, 19+17+10+8+7+2+1, 19+17+10+8+7+3+1, 19+17+11+1, 19+17+11+2+1, 19+17+11+3+1, 19+17+11+5+1, 19+17+11+5+2+1, 19+17+11+5+3+1, 19+17+11+6+1, 19+17+11+6+2+1, 19+17+11+6+3+1, 19+17+11+7+1, 19+17+11+7+2+1, 19+17+11+7+3+1, 19+17+11+8+1, 19+17+11+8+2+1, 19+17+11+8+3+1, 19+17+11+8+5+1, 19+17+11+8+5+2+1, 19+17+11+8+5+3+1, 19+17+11+8+6+1, 19+17+11+8+6+2+1, 19+17+11+8+6+3+1, 19+17+11+8+7+1, 19+17+11+8+7+2+1, 19+17+11+8+7+3+1, 19+17+16+1, 19+17+16+2+1, 19+17+16+3+1, 19+17+16+5+1, 19+17+16+5+2+1, 19+17+16+5+3+1, 19+17+16+6+1, 19+17+16+6+2+1, 19+17+16+6+3+1,

19+17+16+7+1, 19+17+16+7+2+1, 19+17+16+7+3+1, 19+17+16+8+1, 19+17+16+8+2+1, 19+17+16+8+3+1,
 19+17+16+8+5+1, 19+17+16+8+5+2+1, 19+17+16+8+5+3+1, 19+17+16+8+6+1, 19+17+16+8+6+2+1,
 19+17+16+8+6+3+1, 19+17+16+8+7+1, 19+17+16+8+7+2+1, 19+17+16+8+7+3+1, 19+17+16+10+1,
 19+17+16+10+2+1, 19+17+16+10+3+1, 19+17+16+10+5+1, 19+17+16+10+5+2+1, 19+17+16+10+5+3+1,
 5 19+17+16+10+6+1, 19+17+16+10+6+2+1, 19+17+16+10+6+3+1, 19+17+16+10+7+1, 19+17+16+10+7+2+1,
 19+17+16+10+7+3+1, 19+17+16+10+8+1, 19+17+16+10+8+2+1, 19+17+16+10+8+3+1, 19+17+16+10+8+5+1,
 19+17+16+10+8+5+2+1, 19+17+16+10+8+5+3+1, 19+17+16+10+8+6+1, 19+17+16+10+8+6+2+1,
 19+17+16+10+8+6+3+1, 19+17+16+10+8+7+1, 19+17+16+10+8+7+2+1, 19+17+16+10+8+7+3+1,
 10 19+17+16+11+1, 19+17+16+11+2+1, 19+17+16+11+3+1, 19+17+16+11+5+1, 19+17+16+11+5+2+1,
 19+17+16+11+5+3+1, 19+17+16+11+6+1, 19+17+16+11+6+2+1, 19+17+16+11+6+3+1, 19+17+16+11+7+1,
 19+17+16+11+7+2+1, 19+17+16+11+7+3+1, 19+17+16+11+8+1, 19+17+16+11+8+2+1, 19+17+16+11+8+3+1,
 19+17+16+11+8+5+1, 19+17+16+11+8+5+2+1, 19+17+16+11+8+5+3+1, 19+17+16+11+8+6+1,
 19+17+16+11+8+6+2+1, 19+17+16+11+8+6+3+1, 19+17+16+11+8+7+1, 19+17+16+11+8+7+2+1,
 19+17+16+11+8+7+3+1.

15 En la lista anterior, los números hacen referencia a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en el presente documento mientras que “+” indica la dependencia con otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas se encuentran separadas por comas. En otras palabras, “19+17+8+1” por ejemplo hace referencia a la realización 19) que depende de la realización 17), que depende de la realización 8), que depende de la realización 1), es decir la realización “19+17+8+1” corresponde a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la realización 1) limitada además por todas las características de las realizaciones 8), 17) y 19).

20 23) Otra realización hace referencia a los compuestos de acuerdo con la realización 1) que se seleccionan a partir de los siguientes compuestos:

Ciclopentilamida del ácido 1-(5-Benzoilamino-2-cloro-bencil)-piperidin-4-carboxílico;
 [4-cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-Fluoro-piridin-2-carboxílico;
 25 *terc*-butilamida del ácido 1-[3-(4-Fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 30 5-Cloro-N-[4-cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida;
 N-[4-Cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-trifluorometil-nicotinamida;
 [3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico;
 Isopropilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico;
 35 *terc*-butilamida del ácido 1-[3-[(2,2,3,3-Tetrametil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico
terc-butilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclopentilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;
 Ciclopentilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinolina-2-carboxílico;
 40 Ciclopentilamida del ácido 1-[2-(4-cloro-5-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclobutilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-(2-metil-2-fenil-propionilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-metil-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 45 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-[2-(2-Cloro-fenil)-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [4-cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 5-Cloro-N-[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida;
 Dietilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 50 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-[(1-fenil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico
terc-butilamida del ácido 1-[3-[2-(2,6-dicloro-fenil)-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 3-bromo-piridin-2-carboxílico;
 55 *terc*-butilamida del ácido 1-[5-(4-fluoro-benzoilamino)-2-metil-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-1-oxi-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-propilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-[2-(4-Cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [4-cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinolina 6-carboxílico;
 60 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-[(Biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trieno-7-carbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico
 N-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-trifluorometil-nicotinamida;

[2-cloro-5-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido pirimidin-4-carboxílico;
 {3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico;
 Ciclopropilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 5 [4-cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [5-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-[2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
 6-Cloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida;
 10 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-[2-(2-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-[2-(2-Cloro-3,6-difluoro-fenil)-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 15 (4,4-difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido pirazina-2-carboxílico;
 N-[4-Cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido [1,6]naftiridin-2-carboxílico;
 20 *terc*-butilamida del ácido 1-(3-[[1-(2,4-Dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino]-bencil)-piperidin-4-carboxílico
 [3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-(3-[[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino]-bencil)-piperidin-4-carboxílico
 Isobutil-metil amida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,4-difluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 25 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinolina-3-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-[2-(2,5-dimetil-tiazol-4-il)-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-[(indano-1-carbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido pirimidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-trifluorometil-nicotinamida;
 30 [3-(4-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-(2-Indan-2-il-acetilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-etil-nicotinamida;
 [3-(4-isobutilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-fluoro-nicotinamida;
 35 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,5-difluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-metoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-4-metil-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-ciclopropil-nicotinamida;
 N-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 40 *terc*-butilamida del ácido 1-[3-[2-(2,6-dicloro-3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 {3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 N-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-metil-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-3-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;
 45 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico;
 Metilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-[2-(2,3-dicloro-fenil)-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-(3-benzoilamino-bencil)-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinolina-6-carboxílico;
 N-[3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 50 *terc*-butilamida del ácido 1-[5-(4-fluoro-benzoilamino)-tiofen-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-metoxi-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
 55 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[2-(2-Cloro-fenil)-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-1-oxi-piridin-2-carboxílico;
 {3-[4-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-
 carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-(2-fenil-propionilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 60 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-[2-(2,3-dicloro-6-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclopropilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 65 [3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinolina-3-carboxílico;
 {3-[4-(4-metil-ciclohexilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;

[4-cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinolina 3-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(benzofuran-3-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(3-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-(3-fenilacetilamino-bencil)-piperidin-4-carboxílico;
 5 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(3-fluoro-5-metil-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-etil-nicotinamida;
 Ciclopentilmetil amida del ácido 1-{3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 [5-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,3-dicloro-6-fluoro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 10 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-metil-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-etilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[2-(2-metoxi-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(2,4-dimetil-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 15 *terc*-butilamida del ácido 1-[4-(4-fluoro-benzoilamino)-tiofen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(3-metoxi-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 N-(3-((4-(ciclopentilcarbamoil)piperidin-1-il)d2metil)fenil)-5-metilnicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(tiofeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 20 *terc*-butilamida del ácido 1-{3-(4-fluoro-benzoilamino)-4-metoxi-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-metilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido piridazina-3-carboxílico;
 25 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(4-metil-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 ciclohexilamida del ácido 1-{3-(2-fluoro-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(4-etil-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 7-cloro-quinolina-3-carboxílico;
 30 *terc*-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,4-dicloro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 N-(3-((4-(ciclohexilcarbamoil)piperidin-1-il)d2metil)fenil)-5-metilnicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(3-fluoro-5-metoxi-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(1H-Pirrol-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 35 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(2-trifluorometoxi-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-ciclopropil-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(2,3-difluoro-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[4-(2-Fluoro-etil)-benzoilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 40 (1-hidroximetil-ciclopentil)-amida del ácido 1-{3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(7-Cloro-2,3-dihidro-benzofuran-4-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 (2-metoxi-etil)-amida del ácido 1-{3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(4-fluoro-2-metil-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 45 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(1S*,2S*)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(4-cloro-2-metil-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-trifluorometil-nicotinamida;
 {3-[4-(3-metil-butilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[4-Cloro-3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 50 N-[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(1S,2R,4R)-Biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 55 5,6-dicloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(3-fluoro-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(2,4-dicloro-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 (2S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamida del ácido 1-{3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 {3-[4-(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 60 {3-[4-(2-metoxi-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[(2,3-dihidro-benzofuran-3-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 Sec-butilamida del ácido (S)-1-{3-[(6-Trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(2-fluoro-4-metil-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 {3-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 65 5-Cloro-N-[3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-nicotinamida;

[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(naftaleno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 N-{3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-trifluorometil-nicotinamida;
 5 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-fluoro-5-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-2-metoxi-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-4-carboxílico;
 N-[5-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metil-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 5-metil-N-{3-[4-(metil-propil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-nicotinamida;
 5-metil-N-{3-[4-(piperidin-1-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-nicotinamida;
 10 *terc*-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2-Cloro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[(2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,4-dimetil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 15 N-[5-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 [3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(Isoxazolo-5-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-2-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-1-oxi-piridin-2-carboxílico;
 20 Ciclohexilamida del ácido 1-(3-fenilacetilamino-bencil)-piperidin-4-carboxílico;
 {3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-trifluorometil-nicotinamida;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-fluoro-nicotinamida;
 25 {3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[2-(4-Cloro-fenil)-propionilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2,5-dimetil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metoxi-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-ciano-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 30 N-{3-[4-(1-etil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida;
 N-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-fluoro-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-fenil]-etil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2,5-dicloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-{3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida;
 35 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 2-Cloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-metoxi-isonicotinamida;
 {3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 Indan-2-ilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 40 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-ciclohexil-acetilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metoxi-nicotinamida;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2-metoxi-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[2-(3-Cloro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-3-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 45 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-pentafluoroetilo-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2-metil-isonicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(ciclohexanocarbonil-amino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,5-dimetoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-{3-[4-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida;
 50 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(cicloheptanocarbonilo-amino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-fenil]-etil}-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[(6-Trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metoxi-nicotinamida;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4,6-dimetil-piridin-2-carboxílico;
 55 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-fluoro-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-isopropil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 {3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-ciano-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 60 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 2,6-dicloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida;
 N-[3-(4-isopropilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
terc-butilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-5-metil-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 65 N-[3-(4-ciclobutilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;

- N-[5-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-tiofen-3-il]-5-metil-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-fluoro-2-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido -4-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 5 Ciclohexilamida del ácido 1-{4-cloro-3-[(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 [1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1-oxi-piridin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[4-Cloro-3-(4-metoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 {3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-(1-{3-[(5-isobutil-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-piperidin-4-carboxílico
 10 {3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-metoxi-3-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 2,3-dihidro-1H-indol-3-carboxílico;
 15 [3-(4-pentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 2-metoxi-bencilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 2,6-dicloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-fluoro-nicotinamida;
 N-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 [3-(4-ciclopropilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico;
 20 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-metoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 2-cloro-bencilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[2-(3-metoxi-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-(2-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 25 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 {3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido pirazina-2-carboxílico;
 5-Fluoro-N-{3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-nicotinamida;
 26 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-fenil-propionilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 30 *terc*-butilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-2-metil-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[5-(4-fluoro-benzoilamino)-2-metoxi-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-{3-[4-(azepano-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida;
 (1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 1-{3-[(6-Trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico;
 N-{3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metoxi-nicotinamida;
 35 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-metil-nicotinamida;
 (Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-{3-[4-(ciclopropilmetil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 40 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-piridin-2-il-acetilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,5-dimetil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 indan-1-ilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,5-dicloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 {3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido pirimidin-4-carboxílico;
 45 Ciclohexilamida del ácido 1-[1-(3-metil-benzoilamino)-fenil]-etil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 2-dimetilamino-6-metil-piridin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[2-(4-fluoro-benzoilamino)-piridin-4-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,3-dimetil-butirilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 50 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(ciclobutanocarbonil-amino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{1-[3-(4-metoxi-benzoilamino)-fenil]-etil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{4-cloro-3-[(2-fenil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol[2,3-b]-piridin-5-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-(1-{3-[2-(3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-fenil}-etil)-piperidin-4-carboxílico;
 {3-[4-(1-hidroximetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 55 5-metil-N-{3-[4-(2-metil-pirrolidin-1-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-nicotinamida;
 N-{3-[4-(4,4-difloro-ciclohexilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida;
terc-butilamida del ácido 1-[4-[2-(2-Cloro-fenil)-acetilamino]-tiofen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[4-(4-cloro-benzoilamino)-piridin-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
 60 N-[3-(3-ciclopentilcarbamoil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 N-{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-5-metil-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(ciclopentanocarbonil-amino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [6-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-pirimidin-4-il]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 (Tiazol-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 65 N-{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-2-metil-isonicotinamida;
 Sec-butilamida del ácido 1-{3-[(5-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico;

Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(5-*terc*-butil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[2-(4-Cloro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(4-*terc*-butil-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(3-cloro-2-metil-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 5 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(3-metil-2-fenil-butirilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(2-indan-2-il-acetilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(2,6-difluoro-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-5-metil-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 10 Ciclopropil amida del ácido 1-{3-[(6-Trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[5-(4-cloro-benzoilamino)-piridin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido pirimidin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{1-[3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-etil}-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido isoquinolina-1-carboxílico;
 15 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(4-isobutil-5-metil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(4-dimetilamino-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido 1-{3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-isonicotinamida;
 20 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(2,3-dimetil-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 2-Cloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-metil-nicotinamida;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2-ciclopentil-6-metil-isonicotinamida;
terc-butilamida del ácido 1-{5-[2-(2-Cloro-fenil)-acetilamino]-tiofen-3-ilmetil}-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico;
 25 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(4-isobutil-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(3,5-Bis-trifluorometil-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 2-Cloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida;
 N-[4-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-tiofen-2-il]-5-metil-nicotinamida;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 30 Bencilamida del ácido 1-{3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(naftaleno-1-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilmetil amida del ácido 1-{3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 N-[3-(4-ciclopropilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-fluoro-nicotinamida;
 35 N-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-5-metil-nicotinamida; y
terc-butilamida del ácido 1-{3-[(5-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico;

24) Además de los compuestos antemencionados, los compuestos adicionales se seleccionan a partir de:

[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-amino-piridin-2-carboxílico;
 {3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 5-cloro-1-oxi-piridin-2-carboxílico;
 40 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-1-oxi-piridin-2-carboxílico;
 {3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-1-oxi-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico;
 [3-((2R,4R)-4-ciclohexilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-
 45 carboxílico;
 [3-((2S,4S)-4-ciclohexilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-
 carboxílico;
 N-[3-((2S*,4S*)-4-ciclohexilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 N-[3-((2S*,4S*)-4-*terc*-butilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 [3-((2S*,4S*)-4-*terc*-butilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-
 50 carboxílico;
 [3-((2S*,4S*)-4-ciclohexilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-
 carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-acetilamino]-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico;
 N-[3-(3-*terc*-butilcarbamoil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 55 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido benzotiazol-6-carboxílico;
 Metil éster del ácido 5-[3-(4-Ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-nicotínico;
 Metil éster del ácido 5-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-nicotínico;
 1-Oxi-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 {3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 1-oxi-5-trifluorometil-piridin-2-
 60 carboxílico;
 {3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 1-oxi-6-trifluorometil-piridin-2-
 carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1-oxi-6-oxi-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico;

{3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-fluoro-piridin-2-carboxílico;

{3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;

[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-fluoro-piridin-2-carboxílico;

5 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico;

{3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico;

terc-butilamida del ácido 1-{3-[(E)-(3-fenil-acriiloil)amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;

[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido benzo[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;

terc-butilamida del ácido 1-[3-((E)-But-2-enoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;

10 *terc*-butilamida del ácido 1-[2-etil-5-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;

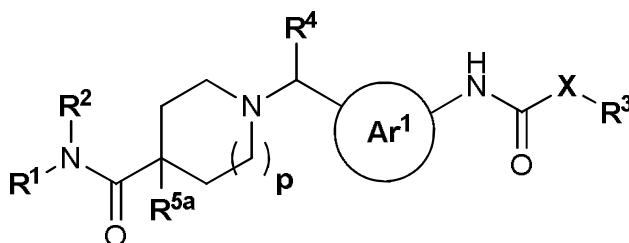
[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-etil-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;

terc-butilamida del ácido 1-[4-etil-3-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;

N-[5-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-etil-fenil]-5-metil-nicotinamida; y

[5-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-etil-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico.

15 25) Un segundo aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), que también son compuestos de fórmula (I_p)



Fórmula (I_p)

en la que

20 **Ar¹** representa un grupo fenileno o un grupo heteroarileno de 5 o 6 miembros, en el que el grupo -CHR⁴- y el grupo -NH-CO-X-R³ están unidos en una disposición *meta* a los átomos de carbono del anillo de Ar¹; en el que dicho fenileno o heteroarileno de 5 o 6 miembros está independientemente no sustituido o mono-sustituido, en el que el sustituyente se selecciona a partir del grupo que está seleccionado a partir del grupo que está formado por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) y fluoroalcoxi (C₁₋₃); (notablemente alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno);

25

X representa un

- enlace directo (es decir R³ está unido directamente al grupo carbonilo);
- -alquilen (C₁₋₄)- que está opcionalmente mono-sustituido, en el que el sustituyente es hidroxilo;
- -cicloalquilen (C₃₋₆)-; o
- -CH₂-O-, en el que el oxígeno está unido al grupo R³;

30

R³ representa

- arilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros; en el que dicho arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; cicloalquilo (C₃₋₆); y -NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ independientemente representan hidrógeno o alquilo (C₁₋₃), o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado a partir de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno vacante con alquilo (C₁₋₄); en el que en el caso de que dicho heteroarilo de 5 a 10 miembros sea piridina, tal piridina puede adicionalmente estar presente en la forma del N-óxido respectivo;

35

- o, en el caso que X sea un enlace directo o un grupo metileno, **R³** puede además representar

➤ un sistema anular bicíclico parcialmente aromático formado por un anillo fenilo que está condensado a un anillo carboxílico saturado de 4 a 6 miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno y oxígeno; en los que dicho sistema anular está

45

opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo (C₁₋₄) o halógeno;

➤ cicloalquilo (C₃₋₈), en el que el cicloalquilo puede opcionalmente contener un átomo de oxígeno anular y en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos metilo;

- o, en el caso que X sea un enlace directo, **R³** puede además representar alquilo (C₂₋₆);

R¹ representa

- alquilo (C₁₋₆) que está opcionalmente mono-sustituido con alcoxi (C₁₋₄) o hidroxilo;
- fluoroalquilo (C₂₋₃);
- cicloalquilo (C₃₋₈) o cicloalquil (C₃₋₈)-alquilo (C₁₋₃); en el que los grupos cicloalquilo (C₃₋₈) respectivos pueden opcionalmente contener un átomo de oxígeno anular; en el que el cicloalquilo (C₃₋₈) o el cicloalquil (C₃₋₈)-alquilo (C₁₋₃) independientemente está no sustituido o sustituido de la siguiente manera:
 - el grupo cicloalquilo (C₃₋₈) está mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), flúor, hidroxilo-metilo, hidroxilo y ciano; o
 - el grupo alquilo (C₁₋₃) está mono-sustituido con hidroxilo;
- aril-alquilo (C₁₋₄)- o un heteroaril-alquilo (C₁₋₄) de 5 o 6 miembros, en el que el arilo o el heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente está no sustituido, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, fluoroalquilo (C₁₋₃) y fluoroalcoxi (C₁₋₃) (especialmente alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y fluoroalquilo (C₁₋₃); o
- un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo o un grupo indanilo, cuyos grupos están unidos al resto de la molécula a través de un átomo de carbono que es parte del anillo no aromático;

y R² representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃); o

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos representan un anillo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina o azepano, en los que dichos anillos están independientemente no sustituidos, o mono- o di-sustituidos, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en flúor y metilo;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃);

R^{5a} representa hidrógeno, metilo o flúor; y

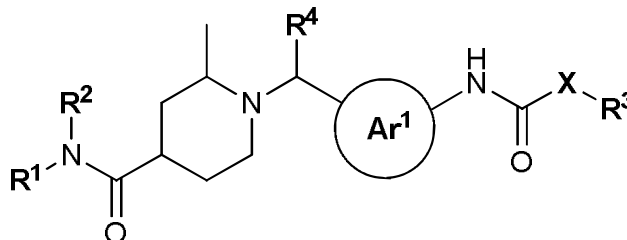
p representa el número entero 0, 1 o 2;

con la excepción de los siguientes compuestos:

- 1-[1-[3-(benzoilamino)fenil]etil]-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-piperidinacarboxamida; (n.º de registro CAS 1297116-69-8); y
- N-[3-[1-[4-(1-pirrolidinilcarbonyl)-1-piperidinil]etil]fenil]-benzamida (n.º de registro CAS 1279551-37-9);

en los que las características desveladas en las realizaciones 2) a 17) y 19) a 21), específicamente las realizaciones enumeradas en la realización 22), tienen por objeto aplicar *mutatis mutandis* también a los compuestos de fórmula (I_p) de acuerdo con la reivindicación 25).

26) Un tercer aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), que también son compuestos de fórmula (III)



Fórmula (III)

en la que

Ar¹ representa un grupo fenileno o un grupo heteroarileno de 5 o 6 miembros, en el que el grupo -CHR⁴- y el grupo -NH-CO-X-R³ están unidos en una disposición *meta* a los átomos de carbono del anillo de Ar¹; en el que dicho fenileno o heteroarileno de 5 o 6 miembros está independientemente no sustituido o mono-sustituido, en el que el sustituyente se selecciona a partir del grupo que está seleccionado a partir del grupo que está formado por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) y fluoroalcoxi (C₁₋₃); (notablemente alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno);

X representa un

- enlace directo (es decir R^3 está unido directamente al grupo carbonilo);
- -alquilen (C_{1-4})- que está opcionalmente mono-sustituido, en el que el sustituyente es hidroxilo;
- -cicloalquilen (C_{3-6})-;
- $-CH_2-O-$, en el que el oxígeno está unido al grupo R^3 ; o
- $-CH=CH-$;

5

 R^3 representa

- arilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros; en el que dicho arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}); alcoxi (C_{1-4}); fluoroalquilo (C_{1-3}); fluoroalcoxi (C_{1-3}); halógeno; ciano; cicloalquilo (C_{3-6}); $-CO-$ alcoxi (C_{1-4}); $-SO_2-$ alquilo (C_{1-4}); y $-NR^6R^7$, en el que R^6 y R^7 independientemente representan hidrógeno o alquilo (C_{1-3}), o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado a partir de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno vacante con alquilo (C_{1-4}); en el que en el caso de que dicho heteroarilo de 5 a 10 miembros sea piridina, tal piridina puede adicionalmente estar presente en la forma del N-óxido respectivo;
- o, en el caso que X sea un enlace directo o un grupo metileno, R^3 puede además representar
 - un sistema anular bicíclico parcialmente aromático formado por un anillo fenilo que está condensado a un anillo carboxílico saturado de 4 a 6 miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno y oxígeno; en el que dicho sistema anular está opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo (C_{1-4}) o halógeno;
 - cicloalquilo (C_{3-8}), en el que el cicloalquilo puede opcionalmente contener un átomo de oxígeno anular y en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos metilo;
- o, en el caso que X sea un enlace directo, R^3 puede además representar alquilo (C_{2-6});
- o, en el caso que X sea $-CH=CH-$, R^3 puede además representar hidrógeno, alquilo (C_{1-4}) o (dimetilamino)metilo;

10

15

20

25

 R^1 representa

- alquilo (C_{1-6}) que está opcionalmente mono-sustituido con alcoxi (C_{1-4}) o hidroxilo;
- fluoroalquilo (C_{2-3});
- cicloalquilo (C_{3-8}) o cicloalquil (C_{3-8})-alquilo (C_{1-3}); en el que los grupos cicloalquilo (C_{3-8}) respectivos pueden opcionalmente contener un átomo de oxígeno anular; en el que el cicloalquilo (C_{3-8}) o el cicloalquil (C_{3-8})-alquilo (C_{1-3}) independientemente está no sustituido o sustituido de la siguiente manera:
 - el grupo cicloalquilo (C_{3-8}) está mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), flúor, hidroxilo-metilo, hidroxilo y ciano; o
 - el grupo alquilo (C_{1-3}) está mono-sustituido con hidroxilo;
- aril-alquilo (C_{1-4})- o un heteroaril-alquilo (C_{1-4}) de 5 o 6 miembros, en el que el arilo o el heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente está no sustituido, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, ciano, fluoroalquilo (C_{1-3}) y fluoroalcoxi (C_{1-3}) (especialmente alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno y fluoroalquilo (C_{1-3}); o
- un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo o un grupo indanilo, cuyos grupos están unidos al resto de la molécula a través de un átomo de carbono que es parte del anillo no aromático;

30

35

40

y R^2 representa hidrógeno, o alquilo (C_{1-3}); o

45

R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos representan un anillo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina o azepano, en los que dichos anillos están independientemente no sustituidos, o mono- o di-sustituidos, en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en flúor y metilo; y

 R^4 representa hidrógeno o alquilo (C_{1-3});

50

en el que las características desveladas en las realizaciones 2) a 16) tienen por objeto aplicar *mutatis mutandis* también a los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la realización 26). En una subrealización, especialmente una o más de las siguientes características pueden estar presentes en los compuestos de fórmula (III):

- Ar^1 representa un grupo fenileno, en el que el grupo $-CHR^4-$ y el grupo $-NH-CO-X-R^3$ están unidos en una disposición *meta* a los átomos de carbono del anillo de Ar^1 ; en el que dicho fenileno está

independientemente no sustituido o mono-sustituido, en el que el sustituyente se selecciona a partir del grupo que está formado por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) y fluoroalcoxi (C₁₋₃); (notablemente alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno); y/o

- **X** representa un enlace directo o metileno; y

5 > **R³** representa arilo (especialmente fenilo) que está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido (especialmente no sustituido, o mono- o di-sustituido), en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), fluoroalquilo (C₁₋₃), fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; y ciano; o

10 > **R³** representa un heteroarilo de 5 a 10 miembros [notablemente seleccionado a partir del grupo que está formado por tiofenilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, benzofuranilo, indazolilo, indolilo, pirrolopiridinilo (especialmente pirrolo[3,2-b]piridinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo), quinoxalinilo, naftiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo y pirazolo[3,4-b]piridinilo]; que está no sustituido, mono-, di- o tri- sustituido (especialmente no sustituido, o mono- o di-sustituido), en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); halógeno; cicloalquilo (C₃₋₆); y -NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno o alquilo (C₁₋₃), o, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado a partir de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo, opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno vacante con metilo; en el que en dicho caso el heteroarilo de 5 a 10 miembros es piridina, tal piridina puede además estar presente en la forma del N-óxido respectivo; y/o

- **R¹** representa

25 > alquilo (C₁₋₆) que está opcionalmente mono-sustituido con alcoxi (C₁₋₄) o hidroxilo;
 > fluoroalquilo (C₂₋₃);
 > cicloalquilo (C₃₋₈); en el que el grupo cicloalquilo (C₃₋₈) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno anular, en el que el cicloalquilo (C₃₋₈) está no sustituido, o mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), flúor, hidroximetilo e hidroxilo;
 > un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo o un grupo indanilo, cuyos grupos están unidos al resto de la molécula a través de un átomo de carbono que es parte del anillo no aromático;

30 y **R²** representa hidrógeno, metilo o etilo (especialmente hidrógeno); o
R¹ y **R²** junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos representan un anillo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina o azepano, en los que dichos anillos están independientemente no sustituidos, o mono- o di-sustituidos, en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en flúor y metilo; y/o

- **R⁴** representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃).

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 26) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral (especialmente oral) o la administración parenteral (que incluye la aplicación tópica o la inhalación).

40 La producción de las composiciones farmacéuticas puede realizarse de una manera en la que estará familiarizado todo experto en la materia (véase por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]), llevando los compuestos descritos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales portadores adecuados, no tóxicos, inertes terapéuticamente compatibles sólidos o líquidos y si se desea, con adyuvantes farmacéuticos comunes.

Los compuestos de fórmula (I) pueden usarse en un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 26).

50 En una realización preferida de la invención, la cantidad administrada abarca entre 1 mg y 1000 mg por día, en particular entre 5 mg y 500 mg por día, más particularmente entre 25 mg y 400 mg por día, especialmente entre 50 mg y 200 mg por día.

55 Cada vez que se usa la palabra "entre" para describir un intervalo numérico, debe entenderse que los puntos de extremo del intervalo indicado se incluyen explícitamente en el intervalo. Por ejemplo: si un intervalo de temperatura se describe como entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos de extremo 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo; o si una variable se define como un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3 o 4.

A menos que se usen en relación con las temperaturas, el término “aproximadamente” colocado antes de un valor numérico “X” hace referencia en la solicitud actual a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X a X más 10 % de X y preferentemente a un intervalo que se extiende de X menos 5 % de X a X más 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término “aproximadamente” colocado antes de una temperatura “Y” hace referencia en la solicitud actual a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C y preferentemente a un intervalo que se extiende de Y menos 5 °C a Y más 5 °C.

Para evitar toda duda, si los compuestos se describen cómo útil para la prevención o el tratamiento de ciertas enfermedades, es probable que dichos compuestos sean adecuados para ser usados en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de ciertas enfermedades.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 26) son útiles para la prevención o el tratamiento de trastornos relacionados con una disfunción del receptor de CXCR7 o sus ligandos, es decir, relacionados con una disfunción del receptor de CXCR7 o disfunción de los ligandos de señalización a través de CXCR7 o disfunción de la señalización de los ligandos de CXCR7 (CXCL12 y CXCL11) a través de sus otros receptores (CXCR4 y CXCR3).

Tales trastornos relacionados con una disfunción del receptor de CXCR7 o sus ligandos pueden en particular definirse como que comprenden especialmente cáncer, como también trastornos autoinmunes (notablemente, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, cistitis intersticial, enfermedad celíaca), enfermedades inflamatorias (p. ej., asma, trastorno pulmonar obstructivo crónico, aterosclerosis, miocarditis, sarcoidosis), rechazo de trasplantes, fibrosis (por ejemplo, cirrosis del hígado), como también trasplante de células madre hematopoyéticas. Notablemente dichos trastornos son cáncer y trastornos autoinmunes.

En una realización adicional, las enfermedades o trastornos relacionados con una disfunción del receptor de CXCR7 o sus ligandos se seleccionan a partir del grupo que está formado por cáncer, notablemente carcinomas, leucemias, adenocarcinomas, gliomas, glioblastomas, metástasis en el cerebro, mielomas múltiples, carcinoma renal de células claras, cáncer de próstata, adenocarcinoma pancreático, melanoma, melanoma metastásico, rhabdomioma, carcinoma hepatocelular, tumores de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumores de boca, cáncer de vesícula biliar, tumores cerebrales, sarcoma de Ewing, cáncer de vejiga, meningiomas, linfoma, tumores inducidos por virus, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, enfermedad linfoproliferativa, sarcoma de Kaposi, como también linfoma de MALT, carcinoma papilar tiroideo, cáncer cervical y osteosarcoma; linfoma de células B intraocular primario; inflamación; esclerosis múltiple, rechazo del aloinjerto renal, artritis reumatoide, encefalomiелitis autoinmune; enfermedades desmielinizantes; enfermedades vasculares pulmonares, osteoartritis; insuficiencia renal aguda; isquemia; enfermedad inflamatoria del intestino; lesión en el sistema nervioso central, trasplante de células madre hematopoyéticas (HSC), isquemia cerebral; hipertensión pulmonar; síndrome urémico hemolítico asociado con la toxina Shiga; preeclampsia; coriocarcinoma; rinosinusitis crónica; VIH.

Además, las enfermedades o los trastornos particulares adicionales que se relacionan con una disfunción del receptor de CXCR7 o sus ligandos se seleccionan a partir del grupo que está formado por retinopatía diabética proliferativa; encefalitis por el virus del Nilo Occidental; insuficiencia renal aguda; isquemia; lesión vascular; enfermedad inflamatoria del intestino; lesión en el sistema nervioso central, trasplante de HSC; isquemia cerebral; hipertensión pulmonar, AIDS; fibrosis pulmonar; angiogénesis; quimiotaxis; adhesión celular; migración transendotelial; proliferación celular y/o supervivencia; y disfunciones cerebrales y neuronales, tal como los componentes inflamatorios de la enfermedad de Alzheimer.

Además, otras enfermedades y otros trastornos particulares que hacen referencia a una disfunción del receptor de CXCR7 o sus ligandos se seleccionan a partir del grupo que está formado por disfunción renal, poliposis nasal, rechazo del aloinjerto cardíaco, disfunción cardíaca, aterosclerosis, asma, glomerulonefritis, dermatitis por contacto, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis, soriasis y lesión por reperfusión.

Además, otras enfermedades u otros trastornos particulares relacionados con una disfunción del receptor de CXCR7 o sus ligandos son movilizaciones de células madre hematopoyéticas.

El cáncer se puede definir como que comprende todo tipo de cánceres tales como carcinomas, leucemias, adenocarcinomas, gliomas, glioblastomas, metástasis en el cerebro, mielomas múltiples, carcinoma renal de células claras, cáncer de próstata, adenocarcinoma pancreático, melanoma, melanoma metastásico, rhabdomioma, carcinoma hepatocelular, tumores de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumores de boca, cáncer colorrectal, cáncer de vesícula biliar, tumores cerebrales, sarcoma de Ewing, cáncer de vejiga, meningiomas, linfoma, tumores inducidos por virus, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, leucemia de células T de adultos, enfermedad linfoproliferativa, sarcoma de Kaposi, como también linfoma de MALT, carcinoma papilar tiroideo, cáncer cervical y osteosarcoma; linfoma de células B intraocular primario; y enfermedades que implican metástasis mediada por CXCR7 y/o CXCL12 y/o CXCL11. Además, el cáncer comprende asimismo mesoteliomas, cáncer de ovarios, cáncer cervical, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer hepatobiliar, cáncer del intestino delgado, cáncer rectal, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de pene, cáncer de uretra, cáncer de testículos, cáncer cervical, cáncer de vagina, cáncer de útero, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo, cáncer adrenal, cáncer endócrino pancreático, cáncer carcinoide, cáncer de huesos, cáncer de

piel, retinoblastomas, linfoma de no de Hodgkin, enfermedad de Castleman multicéntrica o cáncer asociado con el SIDA, linfoma de efusión primaria y tumores neuroectodermales.

Los trastornos autoinmunes pueden definirse como que comprenden artritis reumatoide (AR); esclerosis múltiple (EM); encefalomiелitis autoinmune; y enfermedad inflamatoria del intestino (EII, especialmente que comprende la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa). Además, las enfermedades autoinmunes comprenden adicionalmente trastornos tales como lupus eritematoso sistémico (LES), soriasis, artritis soriática, nefritis lúpica, cistitis intersticial, enfermedad celíaca, síndrome antifosfolípido, tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis linfocítica, miastenia gravis, diabetes tipo I, uveítis, episcleritis, escleritis, enfermedad de Kawasaki, uveo-retinitis, uveítis posterior, uveítis asociada con la enfermedad de Behçet, síndrome uveomeningitis, encefalomiелitis alérgica, enfermedad atópica tal como rinitis, conjuntivitis, dermatitis y enfermedades autoinmunes posteriores a infección incluso fiebre reumática y glomerulonefritis posterior a infecciones. En una subrealización, los trastornos autoinmunes incluyen artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM) y enfermedad inflamatoria intestinal (que comprende enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa); como también lupus eritematoso sistémico (LES), cistitis intersticial, enfermedad celíaca y diabetes tipo I.

Las enfermedades inflamatorias pueden definirse como que comprenden especialmente sinusitis crónica, como también asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aterosclerosis, miocarditis, enfermedad del ojo seco, sarcoidosis, miopatías inflamatorias, como también lesión pulmonar aguda.

El rechazo a trasplantes puede definirse como que comprende el rechazo de órganos trasplantados como el riñón, el hígado, el corazón, el pulmón, páncreas, la córnea y piel; enfermedades de injerto contra huésped generada por trasplantes de células madre, rechazo crónico del aloinjerto y vasculopatía crónica por aloinjerto.

La fibrosis puede definirse como que comprende especialmente cirrosis del hígado, como también fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, fibrosis endomiocárdica y artrofibrosis.

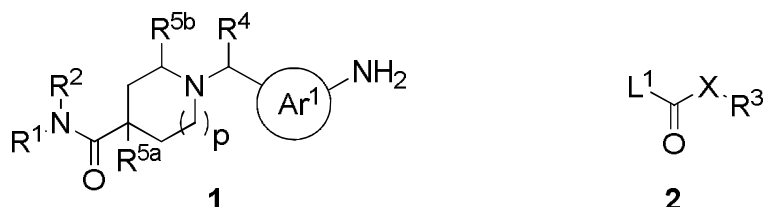
Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1) a 26) son útiles también en el procedimiento para tratar tumores que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), en la que dicha cantidad eficaz da lugar a un cambio en las propiedades del tumor y en el que dicha modificación se logra mediante la modulación de la vía del receptor de CXCL12.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1) a 26) son útiles también en el procedimiento para modular una respuesta inmune que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), en la que dicha cantidad eficaz modula una enfermedad inflamatoria y en el que dicha respuesta se ve mediada por la vía del receptor de CXCL12.

30 Preparación de los compuestos de fórmula (I):

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante los procedimientos que se brindan a continuación, mediante los procedimientos que se brindan en la parte experimental a continuación o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización de rutina. En algunos casos el producto final puede modificarse aún más, por ejemplo, mediante la manipulación de los sustituyentes para producir un nuevo producto final. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no están limitadas a, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación e hidrólisis que son comúnmente conocidas por aquellos expertos en la materia. En algunos casos el orden para llevar a cabo los siguientes esquemas de reacción y/o los pasos de reacción, pueden variarse para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados.

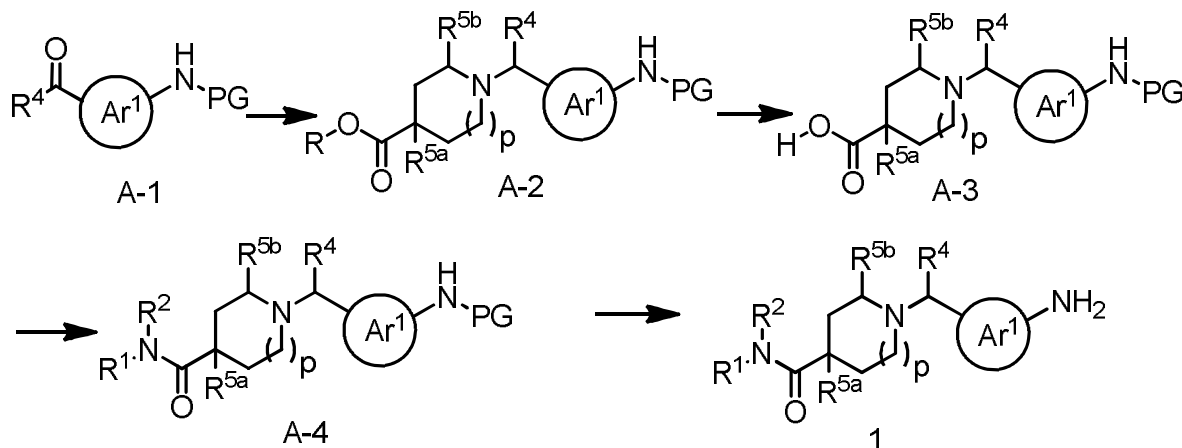
Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la secuencia general de reacciones detallada a continuación en el que X, Ar¹, R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b} son según se definen para la fórmula (I).



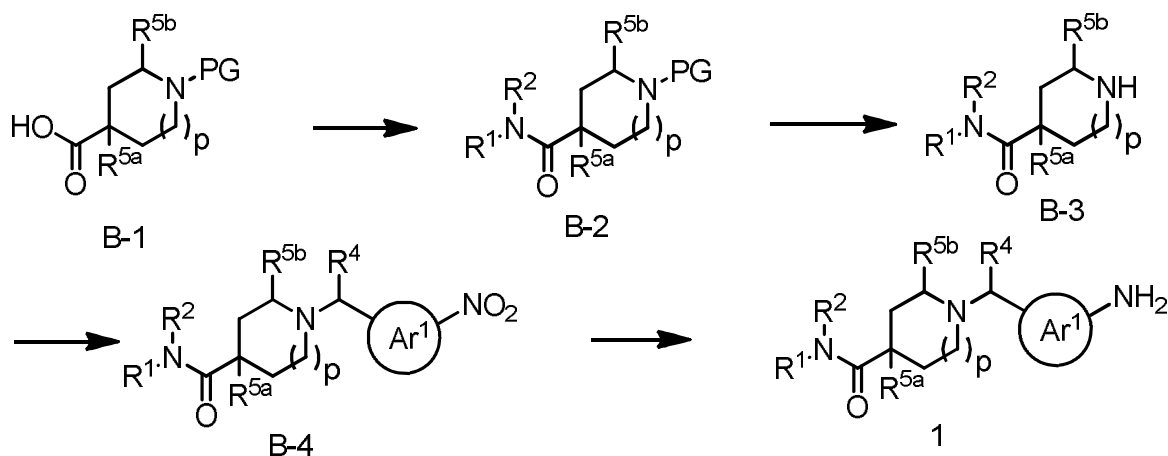
Los compuestos de fórmula (I) se preparan mediante la reacción de la amina de la estructura 1, o una sal tal como una sal de HCl de la misma, con un ácido de la estructura 2 (L¹ = OH) en presencia de una amida-reactivo de acoplamiento tal como TBTU, HATU, COMU, EDC, DCC o PyBOP y una base como DIPEA o TEA en un disolvente tal como MeCN o DMF; o el cloruro de acilo correspondiente (L₁ = Cl) y una base como DIPEA o TEA en un disolvente como DCM.

Los compuestos de la estructura 1 se pueden preparar mediante una de las vías de síntesis descritas a continuación.

Los compuestos de la estructura **1** se pueden preparar mediante el procedimiento ilustrado en el Esquema de reacción A. Un derivado de amino arilo o aldehído heteroarilo o cetona protegido por Boc **A-1** disponible en el mercado o preparado siguiendo los siguientes procedimientos descritos por Schadendorf T y col., Tetrahedron Letters (2007), 48(51), 9044-9047, se pueden someter a aminación mediante tratamiento con un amino éster en presencia de un reactivo de reducción como NaBH₄, NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃ en un disolvente como DCM, MeOH, THF; y en el caso de R⁴ = alquilo, en presencia de un sal de titanio como TiCl₄ o tetrakisopropil-ortotitanato, para proporcionar el aminoéster **A-2**. El éster **A-2** puede saponificarse mediante tratamiento con una base como LiOH en una mezcla de agua/THF o agua /MeOH para proporcionar el ácido **A-3**. La condensación del ácido **A-3** con una amina HNR¹R² después de la activación del ácido con POCl₃/piridina o cloruro de oxalilo en DCM proporciona la amida **A-4**. La amida **A-4** se desprotege de Boc mediante tratamiento con HCl 4 M en dioxano o con TFA para proporcionar la amina **1** correspondiente.

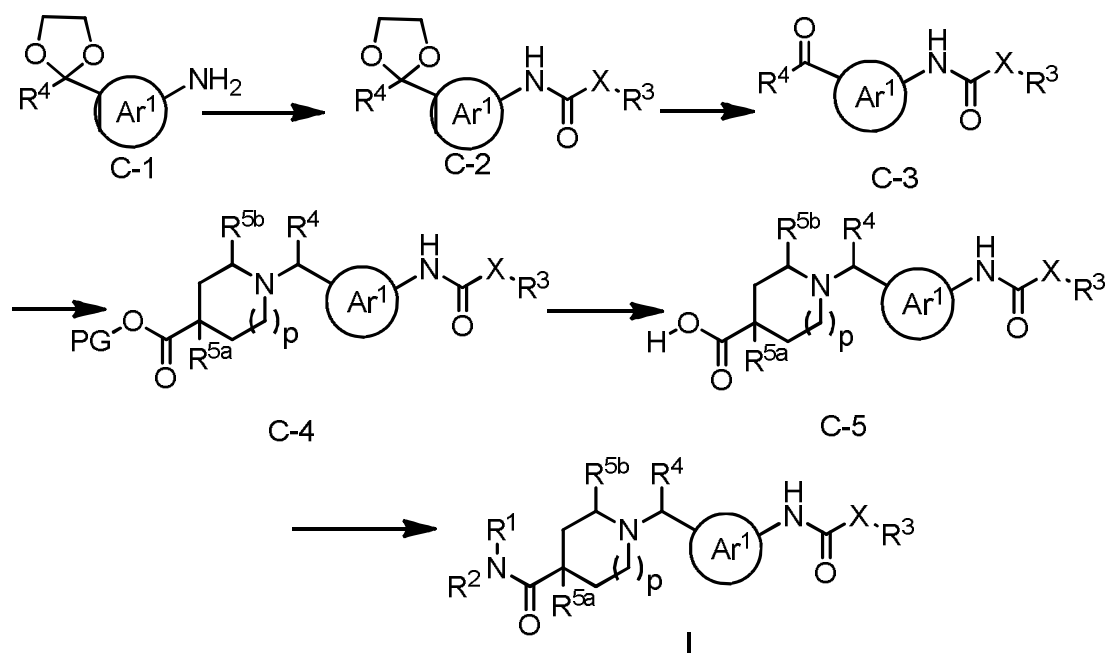


Esquema de reacción A



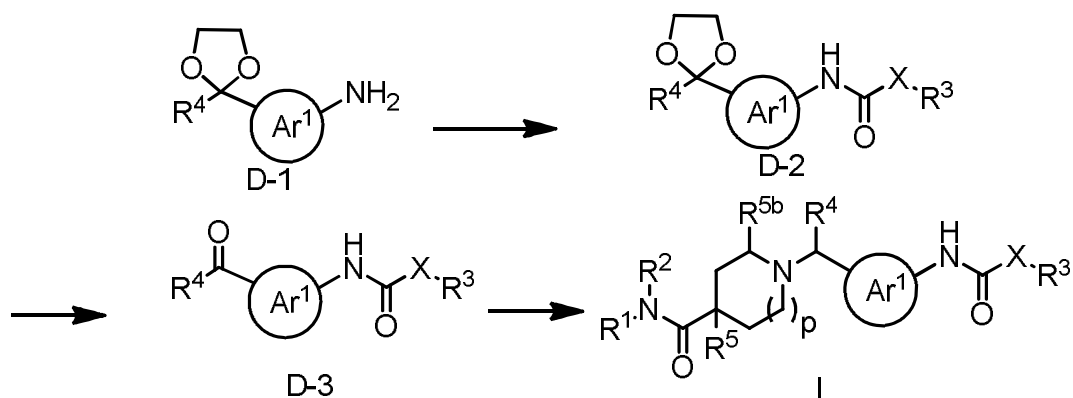
Esquema de reacción B

Los compuestos de la estructura **1** pueden alternativamente prepararse según se ilustró en el Esquema de reacción B. La amidación del ácido **B-1** con una amina HNR¹R² en presencia de clorhidrato de EDC y DMAP en un disolvente como DCM proporciona la amida correspondiente **B-2** que puede desprotegerse de Boc en condiciones estándar para proporcionar los compuestos intermedios de tipo **B-3**. La aminación reductiva de **B-3** puede lograrse mediante tratamiento con nitro-aldehído o -cetona en presencia de un reactivo de reducción como NaBH₄, NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃ en un disolvente como DCM, MeOH o THF. El derivado de nitro **B-4** puede transformarse en compuestos de la estructura **1** mediante reducción con cloruro estannoso en un alcohol, preferentemente MeOH.



Esquema de reacción C

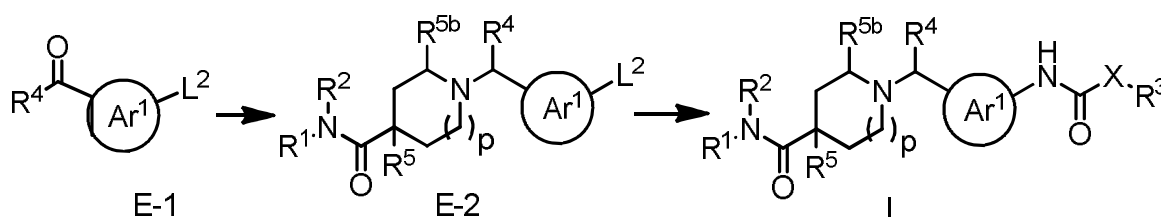
Los compuestos de la estructura I puede alternativamente prepararse como se ilustra en el Esquema de reacción C. El compuesto intermedio **C-1** puede acilarse con los cloruros de ácido correspondientes en presencia de una base como TEA o DIPEA en DCM o mediante acilación con el ácido correspondiente activado con un reactivo de acoplamiento de amida tal como COMU, TBTU, HATU, EDC, DCC o PyBOP y una base como DIPEA o TEA en un disolvente como DCM, MeCN o DMF para proporcionar el cetal acilado o acetal **C-2**. La desprotección del cetal o acetal llevada a cabo en presencia de un ácido como HCl acuoso o ácido p-tolueno sulfónico en una mezcla de dioxano y agua proporciona el aldehído o la cetona **C-3** correspondiente. La aminación de reducción con un amino éster en presencia de un reactivo de reducción como NaBH₄, NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃ en un disolvente como DCM, MeOH o THF proporciona el compuesto intermedio éster **C-4** que puede saponificarse mediante tratamiento con una base como LiOH en una mezcla de agua/THF o agua/MeOH para proporcionar el ácido **C-5**. La condensación de ácido **C-5** con una amina HNR¹R² después de la activación del ácido con POCl₃/piridina o cloruro de oxalilo en DCM proporciona el producto I. La amidación del ácido **C-5** con una amina HNR¹R² puede también realizarse en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida tal como TBTU, HATU, COMU, EDC, DCC, si-DCC o PyBOP y una base como DIPEA o TEA en un disolvente como MeCN o DMF para proporcionar el compuesto de la estructura 1.



Esquema de reacción D

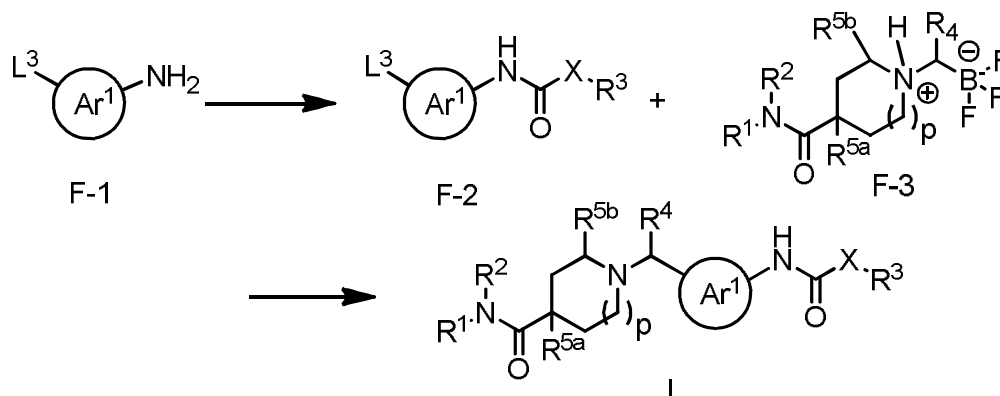
Los compuestos de la estructura I pueden prepararse también según se ilustró en el Esquema de reacción D. El compuesto intermedio **D-1** puede acilarse a partir de los cloruros de ácido correspondientes en presencia de una base como TEA o DIPEA en DCM o por acilación con el ácido correspondiente activado con un reactivo de acoplamiento de amida tal como COMU, TBTU, HATU, EDC, DCC o PyBOP y una base como DIPEA o TEA en un disolvente como DCM, MeCN o DMF para proporcionar el cetal acilado o acetal **D-2**. La desprotección del cetal o acetal realizado en presencia de un ácido como HCl acuoso o ácido p-tolueno sulfónico en una mezcla de agua y dioxano proporciona el aldehído o la cetona **D-3** correspondiente. La aminación de reducción con una amina del tipo **B-3** en presencia de un

reactivo de reducción como NaBH₄, NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃ en un disolvente como DCM, MeOH o THF proporciona el producto I.



Esquema de reacción E

- 5 Los compuestos finales de la presente invención pueden prepararse según se ilustró en el Esquema de reacción E. Por ejemplo, los compuestos intermedios **E-2** pueden prepararse a partir de un aldehído o cetona de fórmula general **E-1**, con L² = halógeno tipo Cl, Br, I mediante aminación reductiva con una amina de tipo **B-3** en presencia de un reactivo de reducción como NaBH₄, NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃ en un disolvente como DCM, MeOH o THF. La condensación de **E-2** con una carboxamida de tipo H₂NCO-X-R³ puede llevarse a cabo mediante condiciones catalizadas de metal empleando por ejemplo catalizadores de cobre en presencia de diaminas como N,N'-dimetiletilendiamina, o catalizadores de paladio en presencia de una base fuerte como t-butoxido de sodio en tolueno, THF o dioxano a temperaturas entre 60 °C y 110 °C para proporcionar los compuestos finales del tipo I.



Esquema de reacción F

- 15 Los compuestos finales de la presente invención se pueden preparar según se ilustró en el Esquema de reacción E. Por ejemplo, los compuestos intermedios **F-2** pueden prepararse a partir de un derivado de amino halogenado de fórmula general **F-1**, con L³= halógeno como Cl, Br, I mediante acilación del mismo con los cloruros de ácido correspondientes en presencia de una base como TEA o DIPEA en DCM o por acilación con el ácido correspondiente activado con un reactivo de acoplamiento de amida tal como COMU, TBTU, HATU, EDC, DCC o PyBOP y una base como DIPEA o TEA en un disolvente tal como DCM, MeCN o DMF. La sustitución de L³ en **F-2** con un derivado de aminometiltrifluoroborato del tipo **F-3**, obtenido mediante condensación de la amina de tipo B-3 con clorometiltrifluoroborato de potasio en THF, o una mezcla de THF/n-BuOH a 80 °C, puede realizarse bajo condiciones de reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura en presencia de una sal de paladio, como Pd(OAc)₂, un ligando fosfina, preferentemente XPhos en presencia de una base como Cs₂CO₃ en THF, dioxano o una mezcla de THF/H₂O 10:1 a 80-100 °C para proporcionar el compuesto final I.

- Cada vez que se obtengan los compuestos de fórmula (I) en la forma de mezclas de estereoisómeros, los enantiómeros pueden separarse con los procedimientos conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, mediante la formación y separación de sales diastereoeméricas o por HPLC sobre una fase estacionaria quiral, tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm), IC (5 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas para la HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH o EtOAc, en presencia o ausencia de una amina tal como trietilamina o dietilamina) y eluyente B (heptano, en presencia o ausencia de una amina tal como trietilamina o dietilamina), a un caudal de 0,8 a 150 ml/min.

Los siguientes ejemplos se proveen para ilustrar la invención. Estos ejemplos son ilustrativos solamente y no deberían interpretarse como que limitan la invención de ninguna manera.

35 **Parte experimental**

I. Química

Todas las temperaturas se enuncian en °C. Los materiales de partida disponibles en el comercio se usaron tal como se recibieron sin purificación adicional. A menos que se especifique lo contrario, todas las reacciones se llevan a cabo en artículos de vidrio secados por horno en atmósfera de nitrógeno. Los compuestos se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida de columna en gel de sílice o mediante HPLC preparativa. Los compuestos descritos en la invención están caracterizados por los datos de CL-EM (el tiempo de retención t_R se da en min; el peso molecular obtenido del espectro de masas se brinda en g/mol) usando las condiciones enumeradas anteriormente. En los casos donde los compuestos de la presente invención aparecen como una mezcla de isómeros conformacionales, particularmente visibles en su espectro de CL-EM, se brinda el tiempo de retención del conformero más abundante.

CL-EM con condiciones ácidas

10 **Procedimiento A:** Agilent serie 1100 con detección de espectrometría de masas (EM: único cuadrúpolo Finnigan). Columna: Zorbax SB-aq (3,5 μ m, 4,6 x 50 mm). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + TFA al 0,04 % [eluyente B]. Gradiente: B al 95 % \rightarrow B al 5 % durante 1,5 min (flujo: 4,5 ml/min). Detección: UV/Vis + EM.

15 **Procedimiento B:** Agilent serie 1100 con detección de espectrometría de masas (EM: único cuadrúpolo Finnigan). Columna: Waters XBridge C18 (2,5 μ m, 4,6 x 30 mm). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + TFA al 0,04 % [eluyente B]. Gradiente: B al 95 % \rightarrow B al 5 % durante 1,5 min (flujo: 4,5 ml/min). Detección: UV/Vis + EM.

20 **Procedimiento C:** Waters Acquity Binary, Solvent Manager, EM: Detector Waters SQ, DAD: Detector Acquity UPLC PDA, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 2,1x50 mm de Waters, regulada por termostato en la Acquity UPLC Column Manager a 60 °C. Eluyentes: H₂O + TFA al 0,05 %; B2: MeCN + TFA al 0,045 %. Procedimiento: Gradiente: B al 2 % a B al 98 % durante 2,0 min. Flujo: 1,2 ml/min. Detección: UV 214 nm y ELSD y EM, t_R se da en min.

CL-EM con condiciones básicas

Procedimiento D: Dionex Ultimate serie 3000 con detección de EM (Dionex MSQ), columna: Ascentis 2,1*50 mm 5 μ m, Eluyentes: A:H₂O+ NH₄OH al 0,05 %, B: MeCN, Procedimiento: B al 5 % a B al 95 % en 1,1 min, flujo 1,8 ml/min, detección UV: 214 nm

25 HPLC preparativa con condiciones básicas

Procedimiento E: Sistema de HPLC Gilson, equipado con un automuestreador Gilson 215, bombas Gilson 333/334, sistema detector Dionex MSQ Plus y un detector UV Dionex UVD340U (o Dionex DAD-3000). Columna: Waters XBridge (10 μ m, 75 x 30 mm). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + NH₄OH al 0,5 % [25 % ac.]. [eluyente B]; Gradiente: B al 90 % \rightarrow B al 5 % durante 6,5 min (flujo: 75 ml/min). Detección: UV/Vis + EM

30 **Procedimiento F:** Sistema Waters, equipado con un módulo de gradiente binario (2545), una bomba de HPLC (515), un detector con arreglo de diodos (2998) y un detector de masas (3100). Columna: Columna X-Bridge de Waters (Prep C18, 5 μ m OBD, 19x50 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + NH₄OH al 0,1 %; disolvente B = acetonitrilo+NH₄OH al 0,1 %. El caudal del eluyente fue 40 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función con el tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas ilustradas a continuación (donde se usa en un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,2	0,3	3,2	3,3	4,3	4.4
Disolvente A (%)	90	90	80	50	5	5	95
Disolvente B (%)	10	10	20	50	95	95	5

HPLC quiral con condiciones básicas

40 **Procedimiento G:** CL analítica realizada con una bomba de HPLC binaria Dionex HPG-3200SD, automuestreador: Dionex WPS-3000, compartimiento de la columna: Dionex TCC-3200, compartimiento de la columna: Dionex TCC-3200, detector con arreglo de diodos: Dionex DAD-3000, desgasificador de 4 canales: Dionex SRD-3400, accionador de válvula: Gilson Valvemate II y un accionador de válvula Gilson Valvemate II; columna: Daicel Chiralpak IA (5 μ m, 250 x 4,6 mm). Condiciones: 90 EtOAc con DEA al 0,02 % [eluyente A], heptano al 10 % con DEA al 0,05 % [eluyente B], flujo 1,0 ml/min, Detección: UV/Vis.

45 **Procedimiento H:** CL preparativa realizada con la bomba preparativa: Varian SD-1, bomba preparativa: Varian SD-1, automuestreador: Gilson 215 Liquid Handler, modulo de inyección: Gilson 819, accionador de válvula: Gilson Valvemate II, detector de DAD: Dionex DAD-3000, conversor analógico a digital: Interfaz universal de cromatografía Dionex UCI-100, válvula de disolvente: Sistema Gilson Vici Valve; columna: Daicel ChiralPak IA (5 μ m, 20 x 250 mm). Condiciones: EtOAc al 90 con DEA al 0,02 % [eluyente A], heptano al 10 % [eluyente B], flujo 20,0 ml/min, Detección: UV/Vis.

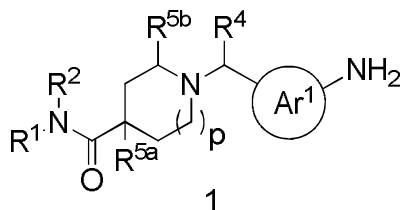
Abreviaturas (como se ha usado en el presente documento o en de aquí en adelante):

	ac.	Acuosa/o
	atm	Atmósfera
	BSA	Albúmina de suero bovino
	Boc	Butiloxicarbonilo
5	CDI	Carbonil diimidazol
	COMU	Hexafluorofosfato de 1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio
	d	días
	dba	Dibenzilideno acetona
10	DCC	Diciclohexil carbodiimida
	DCM	Diclorometano
	DIPEA	Diisopropil-etilamina, base de Hünig, etil-diisopropilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
15	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida
	equiv.	equivalente(s)
	Et	Etilo
	EtOAc	Acetato de etilo
20	Ej.	Ejemplo(s)
	h	Hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
25	HOAT	7-Aza-1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	HV	Condiciones de alto vacío
	^t Bu	Isobutilo
	ⁱ Pr	Isopropilo
30	KO ^t Bu	<i>tert</i> -butóxido de potasio
	CL-EM	Cromatografía líquida - Espectrometría de masas
	Lit.	Literatura
	Me	Metilo
	MeCN	Acetonitrilo
35	MeOH	Metanol
	mL	Mililitro
	MTBE	Metil- <i>tert</i> -butil éter
	min	Minuto(s)
	NaOAc	Acetato de sodio
40	ⁿ Pr	n-propilo
	OAc	Acetato
	Pd(dppf)Cl ₂ -DCM	complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano
	F	Fenilo
	PPh ₃	Trifenilfosfina
45	POCl ₃	Oxicloruro de fósforo
	PL-DETA	Resina PL-DETA (dietilenetriamina)
	PL-NCO	Resina PL-NCO (isocianato)
	prep.	Preparativa
	PyBOP	Hexafluoro-fosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio
50	rac	Racémico
	TA	Temperatura ambiente
	s	Segundo(s)
	sat.	Saturado
	si-DCC	Carbodiimida de SiliaBond
55	sol.	Solución
	^t Bu	<i>tert</i> -butilo = butilo terciario
	TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,2,3,3-tetrametiluronio
	TEA	triethylamina
	TFA	Ácido trifluoroacético
60	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía de capa delgada
	<i>t</i> _R	Tiempo de retención
	XPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Procedimiento general A para la síntesis de piperidin-4-carboxamida de la Estructura (I)

Boques de construcción:

Preparación de los bloques de construcción de fórmula general 1:

Ciclohexilamida del ácido 1-(3-amino-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-1:5 (1.001a): Étil éster del ácido 1-(3-*terc*-butoxicarbonilamino-bencil)-piperidin-4-carboxílico:

Una mezcla de *terc*-butil éster del ácido (3-formil-fenil)-carbámico (Schadendorf T y col., Tetrahedron Letters (2007), 48(51), 9044-9047), (1 g, 4,52 mmol), isonipecotato de etilo (800 mg, 5,09 mmol) y TEA (0,7 ml, 5 mmol) en MeOH (50 ml) se trata con ácido acético (1,03 ml, 18 mmol) y se agita a TA durante 2 h. Se añade cianoborohidruro de sodio (398 mg, 6,33 mmol) de una vez y la mezcla de reacción se agita durante 18 h a TA. Se añade agua (5 ml) a la mezcla y los disolventes se evaporan. Se repartió el residuo entre dietil éter (50 ml) y HCl 0,1 N acuoso (50 ml). Se separa la fase acuosa, se lava dos veces con dietil éter (25 ml) y se basifica con una solución de NaOH 1 N (10 ml). La fase acuosa se extrae tres veces con DCM (3 X 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título en forma de un aceite espeso; CL-EM A: t_R = 0,71 min, [M+H]⁺ = 363,48.

(1.001b): Ácido 1-(3-*terc*-butoxicarbonilamino-bencil)-piperidin-4-carboxílico:

15 Una solución de étil éster del ácido 1-(3-*terc*-butoxicarbonilamino-bencil)-piperidin-4-carboxílico (7,6 g, 21,4 mmol) en una mezcla de agua (90 ml) y MeOH (90 ml) a TA se trata de una vez con monohidrato de LiOH (922 mg, 22 mmol). La mezcla se agita a TA durante 18 h, después se añade HCl 1 N (22 mmol, 22 ml) y la mezcla de reacción se agita a TA durante 30 min. Se remueven los disolventes a presión reducida y el ácido en bruto se seca a alto vacío. Se usa el compuesto del título en bruto que contiene LiCl para el próximo paso. CL-EM A: t_R = 0,56 min, [M+H]⁺ = 335,26.

20 (1.001c): *terc*-butil éster del ácido [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-carbámico

Una suspensión de ácido 1-(3-*terc*-butoxicarbonilamino-bencil)-piperidin-4-carboxílico en bruto (6,7 g, 20 mmol) en DCM (250 ml) y DMF (0,2 ml) se trata con cloruro de oxalilo (25 mmol, 2,21 ml) gota a gota a 0 °C durante 20 min en nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a TA durante 2 horas. Después el disolvente se evapora a presión reducida y se seca a alto vacío. El cloruro de ácido en bruto se disuelve en DCM (250 ml) y se trata con DIPEA (20 mmol, 3,42 ml) y se enfría a 0 °C. Una solución de ciclohexilamina (2,18 g, 22 mmol) en DCM (20 ml) se añade gota a gota durante 15 min. y la mezcla resultante se agita durante 2 horas a TA. La mezcla de reacción se lava dos veces con NaHCO₃ sat. ac. (100 ml) y se seca sobre MgSO₄. Después de la evaporación del disolvente, el residuo en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una mezcla de DCM/MeOH 9:1. Tras la concentración de las fracciones que contienen el producto, se obtiene el compuesto del título (2,44 g, 29 %) en forma de un polvo de color beis; CL-EM A: t_R = 0,66 min, [M+H]⁺ = 416,2.

1.001d): Ciclohexilamida del ácido 1-(3-amino-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-1:

35 Una solución de *terc*-butil éster del ácido [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-carbámico (4,6 g, 11,1 mmol) en 1,4-dioxano (110 ml) se enfría a 0 °C y se trata con una solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (24,9 ml, 99,6 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a TA y se trata con hidróxido de sodio 2 N acuoso. Después de la evaporación de 1,4-dioxano a presión reducida la mezcla de reacción se extrae dos veces con DCM (110 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillento; CL-EM A: t_R = 0,50 min, [M+H]⁺ = 316,32.

40 **Preparación de los bloques de construcción de las amidas de alquilo del ácido 1-(3-amino-bencil)-piperidin-4-carboxílico de fórmula general (1) usadas como productos intermedios en la preparación de los ejemplos 1.004-1.291**

En analogía con los ejemplos 1.001d se preparan las siguientes amidas:

Ciclopropilamida del ácido 1-(3-amino-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-2;*terc*-butil éster del ácido 1-[3-(4-ciclopropilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-carbámico45 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción de 1.001a descrita anteriormente usando *terc*-butil éster del ácido (3-formil-fenil)-carbámico y ciclopropilamida del ácido piperidin-4-carboxílico: CL-EM B: t_R = 0,53 min, [M+H]⁺

= 374,33.

Cilopropilamida del ácido 1-(3-amino-bencil)-piperidin-4-carboxílico

5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción **1.001d** descrita anteriormente mediante la desprotección del *terc*-butil éster del ácido de 1-[3-(4-ciclopropilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-carbámico; CL-EM B: $t_R = 0,21$ min, $[M+H]^+ = 274,07$.

Ciclopentilamida del ácido 1-(3-amino-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-3;

El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones **1.001a** y **1.001d** descritas anteriormente usando *terc*-butil éster del ácido (3-formil-fenil)-carbámico y ciclopentilamida del ácido piperidin-4-carboxílico: CL-EM A: $t_R = 0,45$ min, $[M+H]^+ = 302,40$.

10 *terc*-butilamida del ácido 1-(3-amino-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-4

El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones **1.001a** y **1.001d** descritas anteriormente usando *terc*-butil éster del ácido (3-formil-fenil)-carbámico y *terc*-butilamida del ácido piperidin-4-carboxílico: CL-EM A: $t_R = 0,44$ min, $[M+H]^+ = 289,92$.

Ciclohexilamida del ácido rac-1-[1-(3-amino-fenil)-etil]-piperidin-4-carboxílico BB-5;

15 Ciclohexilamida del ácido rac-1-[1-(3-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-carboxílico

20 Se disuelven ciclohexilamida del ácido piperidin-4-carboxílico (1,5 g 7,132 mmol) y 3-nitroacetofenona (1,77 g, 10,7 mmol) en MeOH (40 ml). Se añade tetraisopropil-ortotitanato (3,167 ml, 10,7 mmol) y la mezcla se agita a TA durante 18 h. Se añade cuidadosamente NaBH₄ (539,6 mg, 14,3 mmol). La mezcla se evapora a presión reducida. Se añaden DCM (25 ml) y agua (25 ml) seguido de una solución de NaOH 1 M (50 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con DCM (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de heptano/EtOAc 4:1 a EtOAc al 100 %. Después de la concentración de las fracciones que contienen el producto, se obtiene el compuesto del título (0,375 g, 15 %) en forma de un sólido incoloro CL-EM A: $t_R = 0,64$ min, $[M+H]^+ = 360,26$.

25 Ciclohexilamida del ácido rac-1-[1-(3-amino-fenil)-etil]-piperidin-4-carboxílico

30 Una solución de ciclohexilamida del ácido rac-1-[1-(3-nitro-fenil)-etil]-piperidin-4-carboxílico (375 mg, 1,04 mmol) en MeOH (15 ml) se trata con cloruro estannoso anhídrido (908 mg, 4,7 mmol). La mezcla se calienta durante toda la noche a reflujo. Se deja enfriar la mezcla a TA y se evapora MeOH a presión reducida. Se añade agua (25 ml) al residuo, seguida por una solución de NaHCO₃ saturada (25 ml). La mezcla se extrae dos veces con DCM (25 ml), las fases orgánicas se lavan con agua (25 ml), salmuera (25 ml) y se secan sobre MgSO₄. El producto en bruto (0,35 g, 99 %) se aísla tras la evaporación a presión reducida en forma de un aceite incoloro: CL-EM A: $t_R = 0,51$ min, $[M+H]^+ = 330,31$.

Ciclohexilamida del ácido 1-(3-amino-2-cloro-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-6;

35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones descritas anteriormente comenzando a partir de 2-cloro-3-nitro-benzaldehído y ciclohexilamida del ácido piperidin-4-carboxílico produciendo después de la aminación reductiva de ciclohexilamida del ácido 1-(2-cloro-3-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico CL-EM B: $t_R = 0,57$ min; $[M+H]^+ = 380,14$ y de la reducción con cloruro estannoso el compuesto del título CL-EM A: $t_R = 0,50$ min, $[M+H]^+ = 350,20$.

Ciclohexilamida del ácido 1-(3-amino-4-cloro-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-7;

40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones descritas anteriormente comenzando a partir de 4-cloro-3-nitro-benzaldehído y ciclohexilamida del ácido piperidin-4-carboxílico produciendo después de la aminación reductiva de ciclohexilamida del ácido 1-(4-cloro-3-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico CL-EM A: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+ = 380,03$ y de la reducción con cloruro estannoso el compuesto del título CL-EM A: $t_R = 0,63$ min, $[M+H]^+ = 350,21$.

Ciclopentilamida del ácido 1-(5-amino-2-cloro-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-8;

45 El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones descritas anteriormente comenzando a partir de 2-cloro-5-nitro-benzaldehído y ciclopentilamida del ácido piperidin-4-carboxílico produciendo después de la aminación reductiva de ciclopentilamida del ácido 1-(2-cloro-5-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico CL-EM A: $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+ = 366,35$ y de la reducción con cloruro estannoso el compuesto del título CL-EM A: $t_R = 0,55$ min, $[M+H]^+ = 336,39$.

Isobutil-metil-amida del ácido 1-(3-amino-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-9;

50 El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones descritas anteriormente comenzando a partir de 3-nitro-benzaldehído y isobutil-metil-amida del ácido piperidin-4-carboxílico produciendo después de la aminación

reductiva de isobutil-metil-amida del ácido 1-(3-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico; CL-EM A: $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+ = 366,35$ seguido por la reducción con cloruro estannoso el compuesto del título CL-EM A: $t_R = 0,48$ min, $[M+H]^+ = 304,24$.

terc-butilamida del ácido 1-(3-amino-5-bromo-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-10

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones descritas anteriormente comenzando a partir de 3-bromo-5-nitro-benzaldehído y *terc*-butilamida del ácido piperidin-4-carboxílico lo que produce después de amidación reductiva de **BB-10a**; CL-EM A: $t_R = 0,65$ min; $[M+H]^+ = 398,00$ seguido por la reducción con cloruro estannoso el compuesto del título CL-EM A: $t_R = 0,60$ min, $[M+H]^+ = 369,67$.

terc-butilamida del ácido 1-(4-amino-pirimidin-2-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico BB-11

- 10 Una solución de 2-clorometil-piridin-4-ilamina (Imperial Chemical Industries Patente PLC: US4447441 A1, 1984; 300 mg, 2,1 mmol) en metanol (25 ml) se trata con *terc*-butilamida del ácido piperidin-4-carboxílico (404 mg, 2,19 mmol) y TEA (0,872 ml, 6,27 mmol). La mezcla resultante se calienta durante toda la noche a reflujo. Se añaden DCM (25 ml) y agua (25 ml) seguido por NaOH 1 M para ajustar a un pH 10. Se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con DCM (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se evaporan.
- 15 La evaporación del disolvente produce el producto en bruto (0,57 g, 94 %) en forma de un sólido de color parduzco; CL-EM A: $t_R = 0,40$ min, $[M+H]^+ = 292,14$.

Ciclohexilamida del ácido 1-(4-amino-pirimidin-2-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico BB-12

- 20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones descritas anteriormente comenzando a partir de 2-clorometil-pirimidin-4-ilamina y ciclohexilamida del ácido piperidin-4-carboxílico; CL-EM A: $t_R = 0,47$ min, $[M+H]^+ = 318,12$.

Ciclopentilamida del ácido 1-(2-Amino-tiazol-4-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico:

BB-13 *terc*-butil éster del (4-formil-tiazol-2-il)-carbámico

- 25 Una solución de *terc*-butil éster del ácido (4-hidroximetil-tiazol-2-il)-carbámico (0,302 g, 1,31 mmol) en DCM seco (15 ml) se trata con dióxido de manganeso (1,14 g, 13,1 mmol). La mezcla se agita durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se filtra sobre celite. La torta de celite se lava con DCM (15 ml) y MeOH (15 ml). El filtrado se evapora a presión reducida y se seca a HV durante 1 h para proporcionar el compuesto del título (0,225 g, 75 %) en forma de un sólido incoloro; CL-EM A: $t_R = 0,71$ min, $[M+H]^+ = 229,12$.

terc-butil éster del ácido [4-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-2-il]-carbámico

- 30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones descritas anteriormente comenzando a partir de *terc*-butil éster del ácido (4-formil-tiazol-2-il)-carbámico y ciclopentilamida del ácido piperidin-4-carboxílico **J-4** proporcionando después de la aminación reductiva de *terc*-butil éster del ácido [4-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-2-il]-carbámico; CL-EM A: $t_R = 0,66$ min, $[M+H]^+ = 409,13$.

Ciclopentilamida del ácido 1-(2-Amino-tiazol-4-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico:

- 35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción **1.001d** descrita anteriormente mediante la desprotección del *terc*-butil éster del ácido de [4-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-2-il]-carbámico; CL-EM A: $t_R = 0,47$ min, $[M+H]^+ = 309,22$.

terc-butilamida del ácido 1-(5-amino-2-metil-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-14

- 40 El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones descritas para **BB-5** anteriormente comenzando a partir de 2-metil-5-nitro-benzaldehído y *terc*-butilamida del ácido piperidin-4-carboxílico produciendo después de la aminación reductiva de *terc*-butilamida del ácido 1-(2-metil-5-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico; CL-EM A: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+ = 334,21$ seguido por la reducción con cloruro estannoso el compuesto del título CL-EM A: $t_R = 0,44$ min, $[M+H]^+ = 304,28$.

terc-butilamida del ácido 1-(5-amino-2-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-15

- 45 El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones descritas para **BB-5** anteriormente comenzando a partir de 2-metoxi-5-nitro-benzaldehído y *terc*-butilamida del ácido piperidin-4-carboxílico produciendo después de la aminación reductiva de *terc*-butilamida del ácido 1-(2-metoxi-5-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico; CL-EM A: $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+ = 350,18$ seguido por la reducción con cloruro estannoso el compuesto del título CL-EM A: $t_R = 0,42$ min, $[M+H]^+ = 320,24$.

terc-butilamida del ácido 1-(3-amino-4-metil-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-16

- 50 El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones anteriormente descritas para **BB-5** comenzando a

partir de 4-metil-3-nitro-benzaldehído y *terc*-butilamida del ácido piperidin-4-carboxílico produciendo después de la aminación reductiva de *terc*-butilamida del ácido 1-(4-metil-3-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico; CL-EM A: $t_R = 0,63$ min; $[M+H]^+ = 334,25$ seguido por la reducción con cloruro estannoso el compuesto del título CL-EM A: $t_R = 0,49$ min, $[M+H]^+ = 304,26$.

5 *terc*-butilamida del ácido 1-(3-amino-4-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-17

El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones anteriormente descritas para **BB-5** comenzando a partir de 4-metoxi-3-nitro-benzaldehído y *terc*-butilamida del ácido piperidin-4-carboxílico produciendo después de la aminación reductiva de *terc*-butilamida del ácido 1-(4-metoxi-3-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico; CL-EM A: $t_R = 0,60$ min; $[M+H]^+ = 350,22$ seguido por la reducción con cloruro estannoso el compuesto del título CL-EM A: $t_R = 0,47$ min, $[M+H]^+ = 320,26$.

10 *terc*-butilamida del ácido 1-(3-amino-2-metil-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-18

El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones anteriormente descritas para **BB-5** comenzando a partir de 2-metil-3-nitro-benzaldehído y *terc*-butilamida del ácido piperidin-4-carboxílico produciendo después de la aminación reductiva de *terc*-butilamida del ácido 1-(2-metil-3-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico; CL-EM A: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+ = 334,32$ seguido por la reducción con cloruro estannoso el compuesto del título CL-EM A: $t_R = 0,45$ min, $[M+H]^+ = 304,32$.

15 *terc*-butilamida del ácido 1-(3-amino-2-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-19

El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones anteriormente descritas para **BB-5** comenzando a partir de 2-metoxi-3-nitro-benzaldehído y *terc*-butilamida del ácido piperidin-4-carboxílico produciendo después de la aminación reductiva de *terc*-butilamida del ácido 1-(2-metoxi-3-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico; CL-EM A: $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+ = 350,22$ seguido por la reducción con cloruro estannoso el compuesto del título CL-EM A: $t_R = 0,52$ min, $[M+H]^+ = 320,27$.

20 *terc*-butilamida del ácido 1-(3-amino-5-metoxi-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-20

El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones anteriormente descritas para **BB-5** comenzando a partir de 3-metoxi-5-nitro-benzaldehído y *terc*-butilamida del ácido piperidin-4-carboxílico produciendo después de la aminación reductiva de *terc*-butilamida del ácido 1-(3-metoxi-5-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico; CL-EM A: $t_R = 0,63$ min; $[M+H]^+ = 350,14$ seguido por la reducción con cloruro estannoso el compuesto del título CL-EM A: $t_R = 0,50$ min, $[M+H]^+ = 320,19$.

25 Ciclohexilamida del ácido rac-1-[1-(3-amino-fenil)-propil]-piperidin-4-carboxílico BB-21;

30 Ciclohexilamida del ácido rac-1-[1-(3-nitro-fenil)-propil]-piperidin-4-carboxílico

Una solución de α -etil-3-nitro-bencenometanol (0,54 g, 2,98 mmol) en DCM (10 ml) se trata con PPh_3 (1,6 g, 6,1 mmol) y CBr_4 (2 g, 6,03 mmol). La mezcla de color amarillento se agita a TA durante 2 horas y media. Se añade clorhidrato de ciclohexilamida del ácido piperidin-4-carboxílico **J-1** (0,82 g) de una vez, como también DIPEA (2 ml). Se agita la RM a TA durante toda la noche y después se calienta a 70 °C durante 1h. La mezcla se evapora a presión reducida. El residuo se reparte entre DCM (25 ml) y $NaHCO_3$ sat. ac. (25 ml). La capa orgánica se lava dos veces con $NaHCO_3$ sat. ac., se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH/ NH_4OH 95:5:1 a 90:10:1. Después de la concentración de las fracciones que contienen producto, el compuesto del título (0,173 g, 16 %) se obtiene en forma de un sólido incoloro CL-EM A: $t_R = 0,68$ min, $[M+H]^+ = 374,21$.

35 Ciclohexilamida del ácido rac-1-[1-(3-amino-fenil)-propil]-piperidin-4-carboxílico

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción descrita anteriormente mediante reducción del ciclohexilamida del ácido rac-1-[1-(3-nitro-fenil)-propil]-piperidin-4-carboxílico con cloruro estannoso; CL-EM A: $t_R = 0,58$ min, $[M+H]^+ = 344,27$.

40 *terc*-butilamida del ácido 1-(3-amino-5-metil-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-22

45 *terc*-butilamida del ácido 1-(3-metil-5-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-22a

Se añade ácido metilborónico (23,2 mg, 0,377 mmol) y una solución de Na_2CO_3 2 M (0,088 ml, 0,502 mmol) a una solución de *terc*-butilamida del ácido 1-(3-bromo-5-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-10a (100 mg, 0,251 mmol) en tolueno anhidroso (3 ml). La mezcla se purga en argón durante 15 min. Se añade tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (58 mg, 0,0502 mmol) y la mezcla se calienta a 100 °C durante toda la noche. Se añaden agua (10 ml) y $AcOEt$ (10 ml) y la fase acuosa se extrae dos veces con $AcOEt$ (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan en $MgSO_4$, se filtran y concentran a presión reducida. El compuesto del título se obtiene mediante CL-EM F prep. en forma de un polvo incoloro (61 mg, 73 %); CL-EM A: $t_R = 0,63$ min, $[M+H]^+ = 334,24$.

terc-butilamida del ácido 1-(3-amino-5-metil-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-22

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción descrita anteriormente mediante reducción del *terc*-butilamida del ácido of 1-(3-metil-5-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico con cloruro estannoso; CL-EM A: $t_R = 0,47$ min, $[M+H]^+ = 304,24$.

5 terc-butilamida del ácido 1-(3-amino-4-etil-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-23

El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones anteriormente descritas para **BB-5** comenzando a partir de 4-etil-3-nitro-benzaldehído y *terc*-butilamida del ácido piperidin-4-carboxílico produciendo después de la aminación reductiva de *terc*-butilamida del ácido 1-(4-etil-3-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico; CL-EM A: $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+ = 348,18$ seguido por la reducción con cloruro estannoso el compuesto del título CL-EM A: $t_R = 0,53$ min, $[M+H]^+ = 318,22$.

terc-butilamida del ácido 1-(3-amino-5-etil-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-24

El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones anteriormente descritas para **BB-22** comenzando a partir de *terc*-butilamida del ácido 1-(3-bromo-5-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico con ácido etilborónico para proporcionar *terc*-butilamida del ácido 1-(3-etil-5-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico; CL-EM A: $t_R = 0,68$ min; $[M+H]^+ = 348,17$, seguido por reducción con cloruro estannoso el compuesto del título CL-EM A: $t_R = 0,51$ min, $[M+H]^+ = 318,28$.

terc-butilamida del ácido 1-(5-amino-2-etil-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-25

El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones descritas anteriormente comenzando a partir de 2-bromo-5-nitro-benzaldehído y *terc*-butilamida del ácido piperidin-4-carboxílico produciendo después de la aminación reductiva de *terc*-butilamida del ácido 1-(2-bromo-5-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico; CL-EM A: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+ = 397,99$; seguido por la alquilación del ácido etilborónico proporcionando *terc*-butilamida del ácido 1-(2-etil-5-nitro-bencil)-piperidin-4-carboxílico; CL-EM A: $t_R = 0,66$ min; $[M+H]^+ = 348,34$, seguido por reducción con cloruro estannoso el compuesto del título CL-EM A: $t_R = 0,49$ min, $[M+H]^+ = 318,21$.

(1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 1-(3-amino-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-26:

25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con las reacciones **1.001a** y **1.001d** descritas anteriormente usando *terc*-butil éster del ácido (3-formil-fenil)-carbámico y (1,1-dimetil-propil)-amida del ácido piperidin-4-carboxílico: CL-EM A: $t_R = 0,48$ min, $[M+H]^+ = 304,23$.

Preparación de los bloques de construcción de fórmula general 2:

Ácido 1-oxi-6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico CC-1

30 Se añade ácido 6-trifluorometilpiridin-2-carboxílico (500 mg, 2,62 mmol) a una solución obtenida a partir de ácido trifluoroacético al 98 % (4 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso al 35 % (8 ml). La mezcla se agita durante toda la noche a 100 °C. Se evapora la RM hasta sequedad. Se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento; CL-EM A: $t_R = 0,57$ min, $[M+H]^+ = 208,20$.

Ácido 1-oxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico CC-2

35 Se prepara el compuesto del título de acuerdo con la preparación de CC-1 descrita anteriormente usando ácido 5-trifluorometilpiridin-2-carboxílico como material de partida: CL-EM A: $t_R = 0,50$ min, $[M+H]^+ = 208,04$.

Ejemplo 1.001: Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílicoProcedimiento A

40 Una solución de ciclohexilamida del ácido 1-(3-Amino-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-1 (80 mg, 0,25 mmol) en DCM (3 ml) se trata con DIPEA (33 mg, 43 μ l, 0,25 mmol) en argón y se enfría a 0 °C. Se añade una solución de 4-clorobenzoilcloruro (49 mg, 0,28 mmol) en DCM (1 ml) y la solución resultante se agita a 0 °C durante 2 h. La mezcla se diluye con DCM (25 ml) y se lava dos veces con NaHCO_3 sat. ac. (25 ml). El disolvente se evapora y se obtiene el compuesto del título por CL-EM F prep. en forma de un polvo incoloro: CL-EM A: $t_R = 0,81$ min, $[M+H]^+ = 454,4$. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1-1,3 (m, 6 H), 1,5-1,7 (m, 9 H), 1,8-2,1 (m, 3 H), 2,8-2,9 (m, 2 H), 3,4-3,5 (m, 3 H), 7,03 (d, J = 8, 1 H), 7,29 (t, J = 8, 1 H), 7,5-7,7 (m, 5 H), 7,98 (d, J = 8, 1 H), 10,2 (s, 1H),

Ejemplo 1.002: [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;Procedimiento B

50 Una solución del ácido 6-trifluorometilpiridin-2-carboxílico (19,1 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,5 ml) se trata sucesivamente con una solución de ciclohexilamida del ácido 1-(3-amino-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-1 (36,3 mg, 0,1 mmol) en

DMF (0,5 ml) y con POCl_3 (0,01 ml, 0,11 mmol) a TA. La solución resultante se agita a TA durante 30 min y se calienta a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se trata con agua (0,2 ml) y se evapora a HV. El compuesto del título se obtiene mediante HPLC F prep. en forma de un polvo incoloro: CL-EM B: $t_R = 1,21$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440,1$. RMN ^1H (CDCl₃): δ 1-1,3 (m, 6 H), 1,5-2,1 (m, 12 H), 2,3-2,4 (m, 1 H), 3,0-3,1 (m, 2 H), 3,4-3,5 (m, 1 H) 5,4 (s ancho, 1 H), 7,16 (d, J = 7, 1 H), 7,37 (t, J = 7, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 7,5, 1 H), 7,90 (d, J = 7,5, 1 H), 8,15 (t, J = 8, 1 H), 8,53 (d, J = 8, 1 H) 9,81 (s, 1 H),

Ejemplo 1.003: N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida

Procedimiento C

A una solución de ciclohexilamida del ácido 1-(3-amino-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-1 (200 mg, 0,57 mmol) en DCM (5 ml) se le añaden sucesivamente ácido nicotínico (70 mg, 0,57 mmol), HOBT (154 mg, 1,14 mmol), DMAP (14 mg, 0,11 mmol) y DIPEA (0,29 ml, 1,7 mmol). Se añade una solución de clorhidrato de EDC (163 mg, 0,85 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 4 días a TA. La mezcla se diluye con DCM (10 ml) y se lava dos veces con NaHCO_3 sat. ac. (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se filtran. El disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en acetonitrilo y se purifica mediante HPLC E. prep. LCMS C: $t_R = 0,56$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421,4$. RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 1,1-1,3 (m, 5 H), 1,5-1,7 (m, 9 H), 1,8-1,9 (m, 2 H), 2,0-2,1 (m, 1 H), 2,84 (d, J = 9, 2 H), 3,4-3,5 (m, 3 H), 7,03 (d, J = 7, 1 H), 7,30 (t, J = 7, 1 H), 7,5-7,8 (m, 4 H), 8,29 (d, J = 8, 1 H), 8,7-8,8 (m, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 10,4 (s, 1 H),

Los compuestos de los Ejemplos 1.004-1.355 enumerados en la Tabla 1 se prepararon aplicando uno de los procedimientos antencionados A, B o C descritos en los Ejemplos 1.001, 1.002 o 1.003 a los bloques de construcción BB-1 - BB-26 acoplados con ácidos comercialmente disponibles o cloruros de ácido o con los ácidos CC-1 y CC-2 de fórmula general 2.

Tabla 1: Ejemplos 1.004-1.355

Ejemplo	Compuesto	t_R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
1.004	Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(4-isobutil-5-metil-tiéfeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,96 (CL-C)	496,4
1.005	Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,69 (CL-C)	425,4
1.006	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido pirimidina-4-carboxílico	0,62 (CL-C)	422,4
1.007	Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(naftaleno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,85 (CL-C)	470,4
1.008	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico	0,75 (CL-C)	460,3
1.009	Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(2-metoxi-benzoilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,77 (CL-C)	450,4
1.010	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido isoquinolina-8-carboxílico	0,54 (CL-5)	471,4
1.011	Ciclohexilamida del ácido 1-(3-fenilacetilamino-bencil)-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	434,4
1.012	Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(fiofeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,71 (CL-C)	426,3
1.013	Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(2-piridin-2-il-acetilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,51 (CL-C)	435,4
1.014	Ciclohexilamida del ácido 1-(3-benzoilamino-bencil)-piperidin-4-carboxílico	0,73 (CL-C)	420,4
1.015	Ciclohexilamida del ácido 1-{3-(2-naftalen-2-il-acetilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,84 (CL-C)	484,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t _R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
1.016	Ciclohexilamida del ácido 1-(3-isobutilamino-bencil)-piperidin-4-carboxílico	0,67 (CL-C)	386,4
1.017	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(ciclopentanocarbonil-amino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	412,4
1.018	Ciclohexilamida del ácido Rac-1-{3-[(1S,2R,4R)-Biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,81 (CL-C)	438,4
1.019	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,5-difluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,79 (CL-C)	456,4
1.020	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,3-dimetil-butirilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,77 (CL-C)	414,4
1.021	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido isoquinolina-1-carboxílico	0,81 (CL-C)	471,4
1.022	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido isoquinolina-4-carboxílico	0,62 (CL-C)	471,4
1.023	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-metoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	450,4
1.024	Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[2-(3-Cloro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,82 (CL-C)	468,3
1.025	Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[2-(2-Cloro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,79 (CL-C)	468,4
1.026	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1-metil-1H-indol-3-carboxílico	0,80 (CL-C)	473,4
1.027	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico	0,74 (CL-C)	459,4
1.028	Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(benzofuran-3-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,81 (CL-C)	460,4
1.029	Ciclohexilamida del ácido rac-1-{3-[(2-fenil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,83 (CL-C)	460,4
1.030	Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,82 (CL-C)	487,4
1.031	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-metoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,74 (CL-C)	450,4
1.032	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4- <i>terc</i> -butil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,92 (CL-C)	476,5
1.033	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,81 (CL-C)	454,3
1.034	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-fenil-propionilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,79 (CL-C)	448,4
1.035	Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[2-(2-metoxi-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,77 (CL-C)	464,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t _R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
1.036	Ciclohexilamida del ácido rac-1-[3-(3-metil-2-fenil-butirilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,88 (CL-C)	476,5
1.037	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[2-(4-Cloro-fenil)-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,82 (CL-C)	468,4
1.038	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[(1H-imidazol--2-carbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,58 (CL-C)	410,3
1.039	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido piperidin-2-carboxílico	0,70 (CL-C)	421,4
1.040	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[(3H-imidazol--4-carbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,52 (CL-C)	410,4
1.041	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-isobutil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,94 (CL-C)	476,4
1.042	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[2-(4-metoxi-fenil)-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	464,5
1.043	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-ciclohexil-acetilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,85 (CL-C)	440,4
1.044	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[(1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,57 (CL-C)	410,3
1.045	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-1H-Benzimidazol-2-il-propionilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,57 (CL-C)	488,5
1.046	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[(1H-Pirrol-2-carbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,66 (CL-C)	409,4
1.047	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[2-(3-metoxi-fenil)-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,76 (CL-C)	464,4
1.048	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[(naftaleno-1-carbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,82 (CL-C)	470,4
1.049	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[(Isoxazolo-5-carbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,63 (CL-C)	411,4
1.050	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	454,3
1.051	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[(1-metil-1H-imidazol--4-carbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,55 (CL-C)	424,3
1.052	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-indan-2-il-acetilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,86 (CL-C)	474,4
1.053	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-isonicotinamida	0,55 (CL-C)	421,4
1.054	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2-ciclopentil-6-metil-isonicotinamida	0,65 (CL-C)	503,5
1.055	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2-metil-isonicotinamida	0,54 (CL-C)	435,4
1.056	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-fluoro-nicotinamida	0,67 (CL-C)	439,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t_R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H]⁺
1.057	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico	0,70 (CL-C)	439,37
1.058	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-trifluorometil-nicotinamida	0,77 (CL-C)	489,4
1.059	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2-trifluorometil-nicotinamida	0,72 (CL-C)	489,3
1.060	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,59 (CL-C)	435,4
1.061	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico	0,76 (CL-C)	435,4
1.062	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 2,6-dimetoxi-pirimidina-4-carboxílico	0,82 (CL-C)	482,4
1.063	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-4-metil-nicotinamida	0,56 (CL-C)	435,4
1.064	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-metil-nicotinamida	0,56 (CL-C)	435,4
1.065	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2-metil-nicotinamida	0,54 (CL-C)	435,4
1.066	2-Cloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida	0,67 (CL-C)	455,4
1.067	6-Cloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida	0,73 (CL-C)	455,3
1.068	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-trifluorometil-nicotinamida	0,8 (CL-C)	489,4
1.069	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2-metoxi-nicotinamida	0,75	451,4
1.070	2-Cloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-metil-nicotinamida	0,71	469,4
1.071	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-dietilamino-nicotinamida	0,62 (CL-C)	492,5
1.072	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-nicotinamida	0,56 (CL-C)	519,44
1.073	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2-morfolin-4-il-nicotinamida	0,65 (CL-C)	506,4
1.074	3-Cloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-isonicotinamida	0,67 (CL-C)	455,3
1.075	2-Cloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-metoxi-isonicotinamida	0,84 (CL-C)	485,4
1.076	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol[2,3-b]-piridina-5-carboxílico	0,66 (CL-C)	460,4
1.077	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico	0,81 (CL-C)	455,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t_R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H]⁺
1.078	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico	0,8 (CL-C)	455,4
1.079	<i>terc</i> -butilamida del ácido rac-1-[3-(2-fenil-propionilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	422,5
1.080	[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1-oxi-piridin-2-carboxílico	0,64 (CL-C)	437,4
1.081	[6-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico	0,78 (CL-C)	435,4
1.082	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-metil-piridin-2-carboxílico	0,77 (CL-C)	435,4
1.083	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4,6-dimetil-piridin-2-carboxílico	0,82 (CL-C)	449,4
1.084	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico	0,85 (CL-C)	490,5
1.085	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 3-bromo-piridin-2-carboxílico	0,73 (CL-C)	499,3
1.086	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-metil-pirimidina-5-carboxílico	0,61 (CL-C)	436,4
1.087	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido pirimidina-2-carboxílico	0,61 (CL-C)	422,4
1.088	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 2-dimetilamino-6-metil-piridin-4-carboxílico	0,84 (CL-C)	479,4
1.089	2,6-dicloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-fluoro-nicotinamida	0,83 (CL-C)	507,3
1.090	5,6-dicloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida	0,83 (CL-C)	489,3
1.091	2,6-dicloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida	0,78 (CL-C)	489,3
1.092	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-metoxi-nicotinamida	0,72 (CL-C)	451,4
1.093	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrol[3,2-b]-piridina-6-carboxílico	0,54 (CL-C)	460,4
1.094	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico	0,82 (CL-C)	455,3
1.095	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-trifluorometoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,83 (CL-C)	504,4
1.096	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-dimetilamino-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,78 (CL-C)	463,5
1.097	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-etil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,87 (CL-C)	448,4
1.098	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-isopropil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,92 (CL-C)	462,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t_R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H]⁺
1.099	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,78 (CL-C)	434,4
1.100	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,81 (CL-C)	434,4
1.101	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,81 (CL-C)	434,4
1.102	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	438,4
1.103	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,78 (CL-C)	546,4
1.104	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,88 (CL-C)	488,4
1.105	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,88 (CL-C)	488,3
1.106	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-ciano-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,74 (CL-C)	445,4
1.107	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-ciano-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,74 (CL-C)	445,4
1.108	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2,6-dimetil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,8 (CL-C)	448,4
1.109	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2,3-dimetil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,82 (CL-C)	448,4
1.110	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2,5-dimetil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,83 (CL-C)	448,4
1.111	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2,4-dimetil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,83 (CL-C)	448,4
1.112	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,5-dimetil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,87 (CL-C)	448,4
1.113	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,4-dimetil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,86 (CL-C)	448,4
1.114	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-fluoro-2-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,8 (CL-C)	452,4
1.115	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-2-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,8 (CL-C)	452,4
1.116	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-fluoro-5-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,82 (CL-C)	452,4
1.117	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-fluoro-5-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,84 (CL-C)	452,4
1.118	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-3-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,83 (CL-C)	452,4
1.119	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-fluoro-4-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,82 (CL-C)	452,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t_R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H]⁺
1.120	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-cloro-2-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,85 (CL-C)	468,3
1.121	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-2-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,86 (CL-C)	468,3
1.122	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-metoxi-3-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,84 (CL-C)	464,4
1.123	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,79 (CL-C)	468,4
1.124	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-fluoro-5-metoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,82 (CL-C)	468,3
1.125	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,5-dimetoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,81 (CL-C)	480,4
1.126	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,4-dimetoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,74 (CL-C)	480,4
1.127	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2,6-difluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	456,4
1.128	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2,3-difluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,78 (CL-C)	456,4
1.129	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,4-difluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,8 (CL-C)	456,4
1.130	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-2-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,83 (CL-C)	472,3
1.131	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,87 (CL-C)	472,3
1.132	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-3-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,86 (CL-C)	472,3
1.133	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,8 (CL-C)	472,3
1.134	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,88 (CL-C)	506,4
1.135	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,87 (CL-C)	506,4
1.136	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,5-Bis-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,98 (CL-C)	556,4
1.137	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2,5-dicloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,84 (CL-C)	488,3
1.138	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,85 (CL-C)	488,4
1.139	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,5-dicloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,92 (CL-C)	488,3
1.140	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,9 (CL-C)	488,3

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t_R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H]⁺
1.141	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido pirazina-2-carboxílico	0,65 (CL-C)	422,4
1.142	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico	0,68 (CL-C)	436,4
1.143	Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(7-Cloro-2,3-dihidro-benzofuran-4-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,86 (CL-C)	496,3
1.144	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-dimetilamino-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,68 (CL-C)	463,4
1.145	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-fluoro-6-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,81 (CL-C)	506,4
1.146	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-2-carboxílico	0,64 (CL-C)	460,4
1.147	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-ciclopropil-nicotinamida	0,64 (CL-C)	461,4
1.148	Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[4-(2-Fluoro-etil)-benzoilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,78 (CL-C)	466,4
1.149	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(ciclopropanocarbonil-amino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,66 (CL-C)	384,4
1.150	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(ciclobutanocarbonil-amino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,7 (CL-C)	398,4
1.151	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(ciclohexanocarbonil-amino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,8 (CL-C)	426,4
1.152	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(cicloheptanocarbonilo-amino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,85 (CL-C)	440,4
1.153	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-pentafluoroetilo-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,81 (CL-C)	538,0
1.154	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-etil-nicotinamida	0,62 (CL-C)	449,4
1.155	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,84 (CL-C)	489,4
1.156	Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,77 (CL-C)	438,4
1.157	[2-cloro-5-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido pirimidin-4-carboxílico	0,74 (CL-C)	456,4
1.158	Ciclohexilamida del ácido 1-{4-cloro-3-[(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,85 (CL-C)	474,3
1.159	Ciclohexilamida del ácido 1-[4-Cloro-3-(4-metoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,83 (CL-C)	484,4
1.160	Ciclohexilamida del ácido 1-[4-Cloro-3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,88 CL-2)	488,3
1.161	Ciclohexilamida del ácido 1-{4-cloro-3-[(2-fenil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,84 (CL-C)	489,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t _R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
1.162	Ciclohexilamida del ácido 1-[2-Cloro-3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,83 (CL-C)	488,3
1.163	Ciclohexilamida del ácido 1-{2-cloro-3-[(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,78 (CL-C)	474,3
1.164	Ciclohexilamida del ácido 1-{1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-fenil]-etil}-piperidin-4-carboxílico	0,84 (CL-C)	468,3
1.165	Ciclohexilamida del ácido 1-[1-(3-metil-benzoilamino-fenil)-etil]-piperidin-4-carboxílico	0,76 (CL-C)	434,4
1.166	Ciclohexilamida del ácido 1-{1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-fenil]-etil}-piperidin-4-carboxílico	0,79 (CL-C)	452,4
1.167	Ciclohexilamida del ácido 1-{1-[3-(4-metoxi-benzoilamino)-fenil]-etil}-piperidin-4-carboxílico	0,77 (CL-C)	464,4
1.168	{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido rac-5-cloro-piridin-2-carboxílico	0,82 (CL-C)	469,3
1.169	{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido rac-piridin-2-carboxílico	0,74 (CL-C)	435,4
1.170	{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido rac-pirazina-2-carboxílico	0,66 (CL-C)	436,4
1.171	Rac-N-{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-nicotinamida	0,58 (CL-C)	435,4
1.172	Rac-N-{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-5-metil-nicotinamida	0,59 (CL-C)	449,4
1.173	Ciclohexilamida del ácido rac-1-(1-{3-[2-(3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-fenil}-etil)-piperidin-4-carboxílico	0,89 (CL-C)	516,4
1.174	rac-3-cloro-N-{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-isonicotinamida	0,68 (CL-C)	469,4
1.175	Ciclohexilamida del ácido rac-1-(1-{3-[2-(4-metoxi-fenoxi)-acetilamino]-fenil}-etil)-piperidin-4-carboxílico	0,81 (CL-C)	494,4
1.176	Rac-N-{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-isonicotinamida	0,56 (CL-C)	435,4
1.177	Ciclohexilamida del ácido rac-1-{1-[3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-etil}-piperidin-4-carboxílico	0,88 (CL-C)	502,4
1.178	Ciclohexilamida del ácido rac-1-{1-[3-(4-ciano-benzoilamino)-fenil]-etil}-piperidin-4-carboxílico	0,74 (CL-C)	459,4
1.179	Ciclohexilamida del ácido rac-1-{1-[3-(3-ciano-benzoilamino)-fenil]-etil}-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	459,4
1.180	{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido rac-4-cloro-piridin-2-carboxílico	0,82 (CL-C)	469,3
1.181	Rac-N-{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-metil-nicotinamida	0,57 (CL-C)	449,4
1.182	{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido rac-6-metil-piridin-2-carboxílico	0,79 (CL-C)	449,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t _R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
1.183	Rac-N-{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-trifluorometil-nicotinamida	0,81 (CL-C)	503,4
1.184	Rac-N-{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-2-metil-isonicotinamida	0,55 (CL-C)	449,4
1.185	{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido rac-5-metil-pirazina-2-carboxílico	0,7 (CL-C)	450,4
1.186	{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido rac-1-isopropil-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-carboxílico	0,86 (CL-C)	531,4
1.187	{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido rac-6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,86 (CL-C)	503,4
1.188	{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido rac-5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico	0,85 (CL-C)	504,4
1.189	Ciclohexilamida del ácido rac-1-(1-{3-[(5-isobutil-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-piperidin-4-carboxílico	0,86 (CL-C)	494,5
1.190	{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido rac-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-carboxílico	0,66 (CL-C)	474,4
1.191	{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido rac-4-metil-piridin-2-carboxílico	0,79 (CL-C)	449,4
1.192	{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido rac-4,6-dimetil-piridin-2-carboxílico	0,83 (CL-C)	463,4
1.193	{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido rac-pirimidina-4-carboxílico	0,65 (CL-C)	436,4
1.194	Ciclohexilamida del ácido rac-1-(1-{3-[(2-pirrolidin-1-il-tiazol-5-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-piperidin-4-carboxílico	0,70 (CL-C)	510,4
1.195	{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido rac-pirimidina-2-carboxílico	0,62 (CL-C)	436,4
1.196	Rac-N-{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-6-dietilamino-nicotinamida	0,62 (CL-C)	506,5
1.197	{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido rac-2-metil-pirimidin-4-carboxílico	0,69 (CL-C)	460,4
1.198	{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido rac-6-metil-pirimidin-4-carboxílico	0,69 (CL-C)	450,4
1.199	Ciclopropilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,61 (CL-C)	396,3
1.200	[3-(4-ciclopropilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico	0,65 (CL-C)	413,3
1.201	[3-(4-ciclopropilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico	0,62 (CL-C)	393,3
1.202	N-[3-(4-ciclopropilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-metil-nicotinamida	0,41 (CL-C)	399,3
1.203	N-[3-(4-ciclopropilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2-metil-isonicotinamida	0,45 (CL-C)	393,29

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t _R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
1.204	N-[3-(4-ciclopropilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-fluoro-nicotinamida	0,51 (CL-C)	397,3
1.205	[3-(4-ciclopropilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico	0,59 (CL-C)	397,3
1.206	Ciclopentilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,71 (CL-C)	424,4
1.207	[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico	0,69 (CL-C)	425,3
1.208	[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,79 (CL-C)	475,4
1.209	5-Cloro-N-[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida	0,66 (CL-C)	441,3
1.210	[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,8 (CL-C)	475,3
1.211	[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinolina-3-carboxílico	0,64 (CL-C)	457,4
1.212	N-[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-trifluorometil-nicotinamida	0,72 (CL-C)	475,4
1.213	[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinolina-6-carboxílico	0,55 (CL-C)	457,4
1.214	N-[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2-trifluorometil-nicotinamida	0,66 (CL-C)	475,4
1.215	N-[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-fluoro-nicotinamida	0,61 (CL-C)	425,4
1.216	[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,8 (CL-C)	475,3
1.217	Ciclopentilamida del ácido 1-(5-Benzoilamino-2-cloro-bencil)-piperidin-4-carboxílico	0,73 (CL-C)	440,3
1.218	[4-cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,83 (CL-2)	509,3
1.219	Ciclopentilamida del ácido 1-[2-(4-cloro-5-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil)-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	458,3
1.220	[4-cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,76 (CL-C)	509,3
1.221	[4-cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinolina 6-carboxílico	0,6 (CL-C)	491,3
1.222	[4-cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinolina 3-carboxílico	0,68 (CL-C)	491,3
1.223	<i>terc</i> -butilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,71 (CL-C)	412,3
1.224	[4-cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-Fluoro-piridin-2-carboxílico	0,73 (CL-C)	459,3

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t _R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
1.225	N-[4-Cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-trifluorometil-nicotinamida	0,76 (CL-C)	509,3
1.226	N-[4-Cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,58 (CL-C)	455,3
1.227	5-Cloro-N-[4-cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida	0,71 (CL-C)	455,3
1.228	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,79 (CL-C)	463,4
1.229	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,8 (CL-C)	463,4
1.230	N-[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-trifluorometil-nicotinamida	0,72 (CL-C)	463,4
1.231	N-[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2-trifluorometil-nicotinamida	0,66 (CL-C)	463,3
1.232	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico	0,74 (CL-C)	446,4
1.233	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinolina-3-carboxílico	0,64 (CL-C)	445,4
1.234	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido [1,6]naftiridin-2-carboxílico	0,58 (CL-C)	446,4
1.235	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinolina-2-carboxílico	0,82 (CL-C)	445,4
1.236	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 7-cloro-quinolina-3-carboxílico	0,77 (CL-C)	479,3
1.237	<i>terc</i> -butilamida del ácido 1-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,83 (CL-C)	462,4
1.238	<i>terc</i> -butilamida del ácido 1-[3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,83 (CL-C)	462,3
1.239	<i>terc</i> -butilamida del ácido 1-[3-(2-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	462,3
1.240	N-[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-ciclopropil-nicotinamida	0,59 (CL-C)	435,4
1.241	N-[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-etil-nicotinamida	0,57 (CL-C)	423,4
1.242	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,81 (CL-C)	463,3
1.244	<i>terc</i> -butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,4-dicloro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,85 (CL-C)	476,3
1.245	<i>terc</i> -butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,6-dicloro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,81 (CL-C)	476,3
1.246	<i>terc</i> -butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,3-dicloro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,82 (CL-C)	476,3

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t _R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
1.247	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-{3-[2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,77 (CL-C)	460,3
1.248	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-{3-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,78 (CL-C)	460,3
1.249	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-{3-[2-(2-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,86 (CL-C)	510,3
1.250	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,6-dicloro-3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,89 (CL-C)	544,3
1.251	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,3-dicloro-6-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,89 (CL-C)	544,3
1.252	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,86 (CL-C)	494,3
1.253	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,3-dicloro-6-fluoro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,83 (CL-C)	494,3
1.254	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-{3-[2-(2-Cloro-3,6-difluoro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,78 (CL-C)	478,3
1.255	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-{3-(2-tetrahidro-piran-4-il-acetilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,59 (CL-C)	416,4
1.256	<i>tert</i> -butilamida del ácido rac-1-{3-[(tetrahidro-furan-3-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,55 (CL-C)	388,4
1.257	<i>tert</i> -butilamida del ácido rac-1-{3-[(2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,72 (CL-C)	386,4
1.258	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-{3-[2-(2-Cloro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,76 (CL-C)	442,4
1.259	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-(3-fenilacetilamino-bencil)-piperidin-4-carboxílico	0,71 (CL-C)	408,4
1.260	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-{3-[(2,2,3,3-Tetrametil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,86 (CL-C)	414,4
1.261	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,5-dimetil-tiazol-4-il)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,61 (CL-C)	443,3
1.262	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,52 (CL-C)	443,3
1.263	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-{3-(2-pirazin-2-il-acetilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,54 (CL-C)	410,4
1.264	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-{3-(2-pirimidin-2-il-acetilamino)-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,53 (CL-C)	410,4
1.265	[3-(4- <i>tert</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido rac-2,3-dihidro-1H-indol-3-carboxílico	0,53 (CL-C)	435,4
1.266	<i>tert</i> -butilamida del ácido rac-1-{3-[(2,3-dihidro-benzofuran-3-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,71 (CL-C)	436,4
1.267	<i>tert</i> -butilamida del ácido rac-1-{3-[(indano-1-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,78 (CL-C)	434,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t _R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
1.268	<i>terc</i> -butilamida del ácido 1-(3-[[1-(2,4-Dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino]-bencil)-piperidin-4-carboxílico	0,91 (CL-C)	502,3
1.269	<i>terc</i> -butilamida del ácido 1-{3-[2-(4-Cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,76 (CL-C)	471,3
1.270	<i>terc</i> -butilamida del ácido rac-1-{3-[2-(2-Cloro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,69 (CL-C)	458,3
1.271	<i>terc</i> -butilamida del ácido rac-1-{3-[(Biciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-trieno-7-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	420,4
1.272	<i>terc</i> -butilamida del ácido 1-[3-(2-Indan-2-il-acetilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,83 (CL-C)	448,4
1.273	Isobutil-metil amida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	426,4
1.274	{3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,83 (CL-C)	477,3
1.275	{3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,84 (CL-C)	477,4
1.276	N-{3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-trifluorometil-nicotinamida	0,76 (CL-C)	477,4
1.277	5-Fluoro-N-{3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-nicotinamida	0,65 (CL-C)	427,4
1.278	5-Cloro-N-{3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-nicotinamida	0,7 (CL-C)	443,3
1.279	[3-bromo-5-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,87 (CL-C)	541,3
1.280	<i>terc</i> -butilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-5-metoxi-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,73 (CL-C)	442,4
1.281	Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,77 (CL-C)	440,4
1.282	Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,82 (CL-C)	460,3
1.283	Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(5- <i>terc</i> -butil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,91 (CL-C)	482,4
1.284	[2-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-pirimidin-4-il]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,78 (CL-C)	491,4
1.285	N-[2-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-pirimidin-4-il]-5-metil-nicotinamida	0,59 (CL-C)	437,1
1.286	[6-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-pirimidin-4-il]-amida del ácido 2-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,74 (CL-C)	465,3
1.287	Etilamida del ácido rac-1-{3-[(5-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico	0,45 (CL-C)	395,3
1.288	Sec-butilamida del ácido rac-1-{3-[(5-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico	0,54 (CL-C)	423,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t _R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
1.289	Isopropilamida del ácido rac-1-{3-[(5-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico	0,5 (CL-C)	409,4
1.290	terc-butilamida del ácido rac-1-{3-[(5-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico	0,56 (CL-C)	423,4
1.291	ciclohexilamida del ácido rac-1-{3-[(5-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico	0,62 (CL-C)	449,4
1.293	Ciclohexilamida del ácido 1-[2-(4-cloro-benzoilamino)-tiazol-4-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	447,3
1.294	N-[4-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-tiazol-2-il]-5-metil-nicotinamida	0,54 (CL-C)	428,4
1.295	[3-(4-terc-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-metil-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,69 (CL-C)	463,3
1.296	[3-(4-terc-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridina-4-carboxílico	0,80 (CL-C)	493,4
1.297	N-[3-(4-terc-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-metoxi-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,53 (CL-C)	439,4
1.298	terc-butilamida del ácido 1-[5-(4-fluoro-benzoilamino)-2-metoxi-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,71 (CL-C)	442,4
1.299	N-[3-(4-terc-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-metil-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,54 (CL-C)	423,5
1.300	terc-butilamida del ácido 1-[5-(4-fluoro-benzoilamino)-2-metil-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,73 (CL-C)	426,4
1.301	[5-(4-terc-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,84 (CL-C)	477,4
1.302	N-[5-(4-terc-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metil-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,53 (CL-C)	423,4
1.303	terc-butilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-4-metil-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,72 (CL-C)	426,4
1.304	[5-(4-terc-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridina-2-carboxílico	0,85 (CL-C)	493,3
1.305	N-[5-(4-terc-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,54 (CL-C)	439,4
1.306	terc-butilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	442,4
1.307	Rac-N-{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-propil]-fenil}-5-metil-nicotinamida	0,61 (CL-C)	463,4
1.308	{3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-propil]-fenil}-amida del ácido rac-6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,88 (CL-C)	517,4
1.309	terc-butilamida del ácido 1-{3-[(1-fenil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,79 (CL-C)	434,4
1.310	terc-butilamida del ácido 1-(3-[[1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino]-bencil)-piperidin-4-carboxílico	0,87 (CL-C)	468,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t _R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
1.311	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-[3-(2-metil-2-fenil-propionilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,79 CL-C)	436,4
1.312	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-[3-[2-(4-Cloro-fenil)-propionilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,83 (CL-C)	456,4
1.313	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-2-metil-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,68 (CL-C)	426,5
1.314	N-[3-(4- <i>tert</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metil-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,50 (CL-C)	423,4
1.315	[3-(4- <i>tert</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,77 (CL-C)	477,4
1.316	[3-(4- <i>tert</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-5-metil-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,83 (CL-C)	477,4
1.317	N-[3-(4- <i>tert</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-5-metil-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,55 (CL-C)	423,4
1.318	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-5-metil-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	426,4
1.319	[3-(4- <i>tert</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridina-2-carboxílico	0,81 (CL-C)	493,4
1.320	N-[3-(4- <i>tert</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,52 (CL-C)	439,4
1.321	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-2-metoxi-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,70 (CL-C)	442,4
1.322	[3-(4- <i>tert</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido piridazina-3-carboxílico	0,55 CL-C)	396,4
1.323	[3-(4- <i>tert</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido piridazina-4-carboxílico	0,51 (CL-C)	396,4
1.324	[3-(4- <i>tert</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-6-metil-piridazina-4-carboxílico	0,58 (CL-C)	444,3
1.325	[3-(4- <i>tert</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridina-5-carboxílico	0,80 (CL-C)	493,4
1.326	[5-(4- <i>tert</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-etil-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico,	0,94 (CL-C)	491,4
1.327	N-[5-(4- <i>tert</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-etil-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,61 (CL-C)	437,5
1.328	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-[4-etil-3-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,82 (CL-C)	440,4
1.329	[3-(4- <i>tert</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-etil-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridina-5-carboxílico,	0,93 (CL-C)	491,4
1.330	N-[3-(4- <i>tert</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-5-etil-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,64 (CL-C)	437,5
1.331	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-[3-etil-5-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,85 (CL-C)	440,4

(continuación)

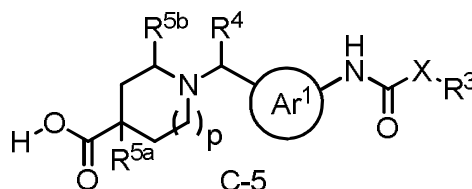
Ejemplo	Compuesto	t_R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
1.332	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-etil-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridina-4-carboxílico,	0,91 (CL-C)	491,4
1.333	N-[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-etil-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,63 (CL-C)	437,5
1.334	<i>terc</i> -butilamida del ácido 1-[2-etil-5-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,83 (CL-C)	440,4
1.335	<i>terc</i> -butilamida del ácido 1-[3-((E)-But-2-enoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,65 (CL-C)	358,4
1.336	<i>terc</i> -butilamida del ácido 1-(3-acriolamino-bencil)-piperidin-4-carboxílico	0,60 (CL-C)	344,4
1.337	<i>terc</i> -butilamida del ácido 1-{3-[(E)-(3-fenil-acriol)amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,81 (CL-C)	420,4
1.338	{3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico	0,84 (CL-C)	443,4
1.339	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico	0,79 (CL-C)	429,4
1.340	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-fluoro-piridin-2-carboxílico	0,76 (CL-C)	447,4
1.341	{3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,88 (CL-C)	477,4
1.342	<i>terc</i> -butilamida del ácido 1-[3-((E)-4-dimetilamino-but-2-enoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,49 (CL-C)	401,4
1.343	{3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-fluoro-piridin-2-carboxílico	0,81 (CL-C)	461,4
1.344	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico	0,79 (CL-C)	473,3
1.345	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1-oxi-6-oxi-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,77 (CL-C)	479,4
1.346	{3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 1-oxi-6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,82 (CL-C)	493,4
1.347	{3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 1-oxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,81 (CL-C)	493,4
1.348	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1-oxi-5-oxi-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,76 (CL-C)	479,4
1.349	Metil éster del ácido 5-[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-nicotínico	0,67 (CL-C)	453,4
1.350	Metil éster del ácido 5-[3-(4-Ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-nicotínico	0,72 (CL-C)	479,4
1.351	<i>terc</i> -butilamida del ácido 1-[3-(4-metanosulfonil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,65 (CL-C)	472,4
1.352	<i>terc</i> -butilamida del ácido 1-[3-(3-metanosulfonil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,66 (CL-C)	472,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t _R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
1.353	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido benzotiazol-6-carboxílico	0,69 (CL-C)	451,4
1.354	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 2-metil-benzotiazol-5-carboxílico	0,76 (CL-C)	465,4
1.355	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido benzo[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico	0,74 (CL-C)	452,4

Procedimiento general B para la síntesis de piperidin-4-carboxamida de la Estructura (I)Boques de construcción:

Preparación de los bloques de construcción de fórmula general C-5

5 Ácido [3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico I-1(2.001a): 4-Cloro-N-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-benzamida

Una solución de 3-aminobenzaldehído acetal de etileno (10 g, 60,5 mmol) y TEA (7,35 g, 72,6 mmol) en acetato de etilo (100 ml) a 0 °C se trata gota a gota con cloruro de 4-clorobenzilo (9,44 ml, 72,6 mmol) durante 30 min. La mezcla de reacción se agita a TA durante 3 h antes de la dilución con EtOAc. El medio se lava dos veces con NaHCO₃ sat. ac. (100 ml) y una vez con salmuera (100 ml). La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El aceite residual se tritura con acetato de etilo y el material cristalino resultante se filtra para proporcionar el compuesto del título (14,33 g, 78 %) en forma de un sólido de color ligeramente rosa; CL-EM B: t_R = 0,86 min, [M+H]⁺ = 304,03.

(2.001b): 4-Cloro-N-(3-formil-fenil)-benzamida

Una solución de 4-cloro-N-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-benzamida (14,33 g, 47,2 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) se trata con HCl 1 N ac. (120 ml) a TA durante 1 h después a 60 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfría hasta TA y se diluye con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (200 ml) y se secan sobre MgSO₄. Después de la evaporación de los disolventes orgánicos el residuo se tritura con dietil éter para proporcionar el compuesto del título (10,34 g, 84 %) en forma de un polvo de color beis; CL-EM B: t_R = 0,83 min, [M+H]⁺ = 259,82.

20 (2.001c): Etil éster del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico

Una mezcla de 4-cloro-N-(3-formil-fenil)-benzamida (2,1 g, 8,09 mmol), isonipecotato de etilo (1,53 g, 9,55 mmol) en DCM (45 ml) se trata con triacetoxi borohidruro de sodio (2,5 g, 11,2 mmol) en 5 porciones durante 20 min y la mezcla de reacción se agita durante 18 h a TA. Se añade NaHCO₃ sat. ac. (20 ml) y la mezcla se agita durante 30 min. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con DCM (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,24 g, 98 %); CL-EM A: t_R = 0,72 min, [M+H]⁺ = 401,01.

(2.001d): Ácido [3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico I-1

Se trata una solución de etil éster del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico (1,65 g, 4,12 mmol) en una mezcla de THF (20 ml) agua (10 ml) y MeOH (10 ml) con hidróxido de litio monohidrato (190 mg, 4,53 mmol) a TA durante 2 h. Se añade HCl 2 N ac. (2,3 ml) y la solución resultante se liofiliza para proporcionar el compuesto del título en bruto (1,41 g) que contiene un equivalente de LiCl. CL-EM A: t_R = 0,64 min, [M+H]⁺ = 372,93.

En analogía con el ejemplo I-1, se preparan los siguientes bloques de construcción I-2 - I-6.

Ácido 1-[3-[(fiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico I-2

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la secuencia de reacción **2.001a-2.001d** descrita anteriormente usando cloruro de 2-tiofeno carbonilo en vez de cloruro de 4-clorobenzoilo como en **2.001a**: CL-EM A: $t_R = 0,56$ min, $[M+H]^+ = 345,43$.

Ácido 1-{3-[(5-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico I-3

- 5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la secuencia de reacción **2.001a-2.001d** descrita anteriormente usando cloruro de 5-metilnicotinoilo en vez de cloruro de 4-clorobenzoilo como en **2.001a**: CL-EM A: $t_R = 0,46$ min, $[M+H]^+ = 353,99$.

Ácido 1-{3-[(6-trifluorometil-piridina-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico I-4

- 10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la secuencia de reacción **2.001a-2.001d** descrita anteriormente usando cloruro de 6-(trifluorometil)picolinoilo en vez de cloruro de 4-clorobenzoilo como en **2.001a**: CL-EM A: $t_R = 0,65$ min, $[M+H]^+ = 408,38$.

Ácido rac-1-{3-[(5-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico I-5

- 15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la secuencia de reacción **2.001a-2.001d** descrita anteriormente usando cloruro de 5-metilnicotinoilo en vez de cloruro de 4-clorobenzoilo como en **2.001a** y rac-metil-azepano-4-carboxilato en vez de isonipecotato de etilo como en **2.001c**: CL-EM A: $t_R = 0,48$ min, $[M+H]^+ = 368,14$.

Ácido rac-1-{3-[(5-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-bencil}-pirrolidina-3-carboxílico I-6

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la secuencia de reacción **2.001a-2.001d** descrita anteriormente usando cloruro de 5-metilnicotinoilo en vez de cloruro de 4-clorobenzoilo como en **2.001a** y metil pirrolidin-3-carboxilato en vez de isonipecotato de etilo como en **2.001c**: CL-EM A: $t_R = 0,45$ min, $[M+H]^+ = 340,14$.

- 20 Ácido rac-1-{3-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-acetilamino]-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico I-7

El compuesto del título se prepara de acuerdo con las secuencias de reacción **2.001a-2.001d** descritas anteriormente usando cloruro de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetilo en vez de cloruro de 4-clorobenzoilo como en **2.001a** y metil pirrolidin-3-carboxilato en vez de isonipecotato de etilo como en **2.001c**: CL-EM A: $t_R = 0,63$ min, $[M+H]^+ = 391,01$.

Ácido rac-1-{3-[(6-trifluorometil-piridina-2-carbonil)-amino]-bencil}-pirrolidina-3-carboxílico I-8

- 25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con las secuencias de reacción **2.001a-2.001d** descritas anteriormente usando cloruro de 6-(trifluorometil)picolinoilo en vez de cloruro de 4-clorobenzoilo como en **2.001a** y metil pirrolidin-3-carboxilato en vez de isonipecotato de etilo como en **2.001c**: CL-EM A: $t_R = 0,64$ min; $[M+H]^+ = 394,00$.

Ácido rac-(2S*,4S*)-2-Metil-1-{3-[(6-trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico I-9

- 30 El compuesto del título se prepara de acuerdo con las secuencias de reacción **2.001a-2.001d** descritas anteriormente usando cloruro de 6-(trifluorometil)picolinoilo en vez de cloruro de 4-clorobenzoilo como en **2.001a** y rac-(2S*,4S*)-metil 2-metilpiperidin-4-carboxilato en vez de isonipecotato de etilo como en **2.001c**: CL-EM A: $t_R = 0,49$ min, $[M+H]^+ = 368,07$.

Ácido rac-(2S*,4S*)-2-Metil-1-{3-[(5-metil-piridina-3-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico I-10

- 35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con las secuencias de reacción **2.001a-2.001d** descritas anteriormente usando cloruro de 5-metilnicotinoilo en vez de cloruro de 4-clorobenzoilo como en **2.001a** y rac-(2S*,4S*)-metil 2-metilpiperidin-4-carboxilato en vez de isonipecotato de etilo como en **2.001c**: CL-EM A: $t_R = 0,67$ min, $[M+H]^+ = 422,08$.

Ejemplo 2.001: Ciclopentilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico

Procedimiento A

- 40 Se añade 1-ciclopentilamida (10,7 mg, 0,124 mmol) a una solución de ácido [3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico (35,4 mg, 0,095 mmol) en DMF (0,5 ml). La solución resultante se trata con una solución de HOAT (15,5 mg, 0,114 mmol) en DMF (0,5 ml) seguido por si-DCC (200 mg, 0,95 mmol/g, 0,19 mmol) y DIPEA (0,033 ml, 0,19 mmol). La mezcla se agita durante toda la noche a 50 °C. PI-DETA (7,99 mmol/g, 0,3 mmol, 37 mg) se añade a la solución para captar el ácido, se añade PI-NCO (2,24 mmol/g, 0,3 mmol, 130 mg) para captar la amina en exceso y la mezcla se agita durante 1 h. La resina se filtra y se lava con una mezcla de MeOH/DCM 1:1, (4 X 1 ml).
- 45 La solución resultante se evapora a HV. El compuesto del título se obtiene mediante HPLC F prep. en forma de un polvo incoloro: CL-EM A: $t_R = 1,21$ min, $[M+H]^+ = 440,1$.

Tabla 2: Ejemplos 2.002- 2.104

Los compuestos de los Ejemplos 2.002-2.104 enumerados en la Tabla 2 a continuación se preparan aplicando ya sea uno de los procedimientos antemencionados descritos bajo el Procedimiento A para el Ejemplo 2.01 para los bloques de construcción I-1-I-10 acoplados con aminas comercialmente disponibles de fórmula general HNR_1R_2 .

Ejemplo	Compuesto	t_R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
2.002	Metilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,63 (CL-C)	386,3
2.003	Isopropilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,7 (CL-C)	414,3
2.004	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,76 (CL-C)	428,3
2.005	(2-metoxi-etil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,65 (CL-C)	430,3
2.006	Ciclopropilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,67 (CL-C)	412,3
2.007	Ciclobutilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,72 (CL-C)	426,3
2.008	Rac-biciclo[2,2,1]hept-2-ilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,82 (CL-C)	466,3
2.009	Dietilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	428,3
2.010	Ciclopentilmetil amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,82 (CL-C)	454,3
2.011	(4-hidroxi-ciclohexil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,64 (CL-C)	470,3
2.012	(4- <i>tert</i> -butil-ciclohexil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,99 (CL-C)	510,4
2.013	(Tetrahydro-piran-4-il)-amida del ácido -4-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,66 (CL-C)	466,3
2.014	(4,4-difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,78 (CL-C)	490,3
2.015	Ciclohexilmetil amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,86 (CL-C)	468,3
2.016	(1-ciclohexil-etil)-amida del ácido rac-1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,9 (CL-C)	482,4
2.017	(1-metil-1-fenil-etil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,85 (CL-C)	490,3
2.018	(1-naftalen-1-il-etil)-amida del ácido rac-1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,9 (CL-C)	526,4
2.019	(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida del ácido rac-1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,87 (CL-C)	502,4
2.020	Indan-1-ilamida del ácido rac-1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,83 (CL-C)	488,4

(continuación)

Los compuestos de los Ejemplos 2.002-2.104 enumerados en la Tabla 2 a continuación se preparan aplicando ya sea uno de los procedimientos antemencionados descritos bajo el Procedimiento A para el Ejemplo 2.01 para los bloques de construcción 1-1-I-10 acoplados con aminas comercialmente disponibles de fórmula general HNR₁R₂.

Ejemplo	Compuesto	t _R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
2.021	(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,56 (CL-C)	463,3
2.022	(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidina-2-carboxílico	0,57 (CL-C)	463,3
2.023	(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidina-3-carboxílico	0,56 (CL-C)	463,4
2.024	(Tiazol-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,67 (CL-C)	469,3
2.025	2-cloro-bencilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,83 (CL-C)	496,3
2.026	2-metoxi-bencilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,8 (CL-C)	492,3
2.027	3-cloro-bencilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,84 (CL-C)	496,3
2.028	3-metoxi-bencilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,79 (CL-C)	492,4
2.029	4-cloro-bencilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,85 (CL-C)	496,2
2.030	4-metoxi-bencilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,78 (CL-C)	492,3
2.031	(2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	454,3
2.032	(1-hidroximetil-ciclopentil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,75 (CL-C)	470,3
2.033	indan-2-ilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,86 (CL-C)	488,3
2.034	(5-metil-2-trifluorometil-furan-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,91 (CL-C)	534,3
2.035	Bencilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,81 (CL-C)	462,4
2.036	(1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico	0,81 CL-2)	462,4
2.037	N-[3-(4-ciclopropilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,43 (CL-C)	393,3
2.038	N-[3-(4-isopropilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,47 (CL-C)	395,4
2.039	N-[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,53 (CL-C)	409,4

(continuación)

Los compuestos de los Ejemplos 2.002-2.104 enumerados en la Tabla 2 a continuación se preparan aplicando ya sea uno de los procedimientos antemencionados descritos bajo el Procedimiento A para el Ejemplo 2.01 para los bloques de construcción 1-1-10 acoplados con aminas comercialmente disponibles de fórmula general HNR_1R_2 .

Ejemplo	Compuesto	t_R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
2.040	N-{3-[4-(1-etil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida	0,55 (CL-C)	423,4
2.041	N-[3-(4-ciclobutilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,49 (CL-C)	407,4
2.042	N-[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,53 (CL-C)	421,4
2.043	N-{3-[4-(ciclopropilmetil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida	0,48 (CL-C)	407,4
2.044	N-{3-[4-(4,4-difluoro-ciclohexilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida	0,55 (CL-C)	471,4
2.045	N-{3-[4-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida	0,43 (CL-C)	418,3
2.046	5-metil-N-{3-[4-(piperidin-1-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-nicotinamida	0,52 (CL-C)	421,4
2.047	5-metil-N-{3-[4-(pirrolidin-1-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-nicotinamida	0,47 (CL-C)	407,4
2.048	N-{3-[4-(azepano-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida	0,56 (CL-C)	435,4
2.049	N-{3-[4-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida	0,53 (CL-C)	457,4
2.050	Rac-5-metil-N-{3-[4-(2-metil-pirrolidin-1-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-nicotinamida	0,51 (CL-C)	421,4
2.051	N-{3-[4-(2,5-dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida	0,57 (CL-C)	435,4
2.052	N-{3-[4-((R)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida	0,45 (CL-C)	425,4
2.053	N-{3-[4-((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida	0,45 (CL-C)	425,4
2.054	N-{3-[4-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida	0,49 (CL-C)	443,3
2.055	N-[3-(4-dimetilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,42 (CL-C)	381,3
2.056	5-metil-N-{3-[4-(metil-propil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-nicotinamida	0,51 (CL-C)	409,4
2.057	N-{3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida	0,56 (CL-C)	423,4
2.058	N-{3-[4-[(2-metoxi-etil)-metil-carbamoil]-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida	0,46 (CL-C)	425,4
2.059	N-{3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida	0,57 (CL-C)	423,4

(continuación)

Los compuestos de los Ejemplos 2.002-2.104 enumerados en la Tabla 2 a continuación se preparan aplicando ya sea uno de los procedimientos antemencionados descritos bajo el Procedimiento A para el Ejemplo 2.01 para los bloques de construcción 1-1-10 acoplados con aminas comercialmente disponibles de fórmula general HNR_1R_2 .

Ejemplo	Compuesto	t_R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
2.060	N-{3-[4-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida	0,57 (CL-C)	435,4
2.061	N-{3-[4-(3,3-dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-nicotinamida	0,56 (CL-C)	435,4
2.062	N-[3-(3-ciclopentilcarbamoil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,54 (CL-C)	407,4
2.063	N-[3-(3-ciclohexilcarbamoil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,59 (CL-C)	421,4
2.064	{3-[4-(1-hidroximetil-2-metil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido rac-6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,72 (CL-C)	493,4
2.065	{3-[4-(1-hidroximetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,69 (CL-C)	479,3
2.066	{3-[4-((S)-1-ciclohexil-2-hidroxi-etilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,81 (CL-C)	533,4
2.067	{3-[4-((S)-1-hidroximetil-2,2-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,76 (CL-C)	507,4
2.068	[3-(4-metilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,66 (CL-C)	421,3
2.069	[3-(4-etilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,69 (CL-C)	435,3
2.070	{3-[4-(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,83 (CL-C)	477,4
2.071	[3-(4-isobutilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,78 (CL-C)	463,3
2.072	Metilamida del ácido 1-{3-[(fiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,51 (CL-C)	358,2
2.073	Dimetilamida del ácido 1-{3-[(fiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,55 (CL-C)	372,3
2.074	Dietilamida del ácido 1-{3-[(fiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,64 (CL-C)	400,4
2.075	Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(fiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,71 (CL-C)	426,4
2.076	Bencilamida del ácido 1-{3-[(fiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,68 (CL-C)	434,3
2.077	Ciclohexil metil amida del ácido 1-{3-[(fiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico	0,77 (CL-C)	440,3
2.078	[3-(4-hexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,89 (CL-C)	491,4

(continuación)

Los compuestos de los Ejemplos 2.002-2.104 enumerados en la Tabla 2 a continuación se preparan aplicando ya sea uno de los procedimientos antemencionados descritos bajo el Procedimiento A para el Ejemplo 2.01 para los bloques de construcción 1-1-10 acoplados con aminas comercialmente disponibles de fórmula general HNR_1R_2 .

Ejemplo	Compuesto	t_R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
2.079	{3-[4-(hexil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,93 (CL-C)	505,3
2.080	[3-(4-pentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,72 (CL-C)	426,4
2.081	{3-[4-(3-metil-butilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,82 (CL-C)	477,4
2.082	{3-[4-(3,3-dimetil-butilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,86 8CL-C)	491,4
2.083	{3-[4-(4-metil-ciclohexilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,88 (CL-C)	503,4
2.084	Ciclopropilmetil amida del ácido rac-1-{3-[(5-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico	0,50 (CL-C)	421,4
2.085	(1,1-dimetil-propil)-amida del ácido rac-1-{3-[(5-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico	0,60 (CL-C)	437,5
2.086	<i>terc</i> -butilamida del ácido rac-1-{3-[(6-Trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico	0,84 (CL-C)	477,4
2.087	<i>Sec</i> -butilamida del ácido rac-1-{3-[(6-Trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico	0,81 (CL-C)	477,3
2.088	(1,1-dimetil-propil)-amida del ácido rac-1-{3-[(6-Trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico	0,88 (CL-C)	491,4
2.089	Ciclopropil amida del ácido rac-1-{3-[(6-Trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico	0,77 (CL-C)	475,4
2.091	{3-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,66 (CL-A)	479,14
2.092	{3-[4-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,70 (CL-C)	479,4
2.093	{3-[4-(2-metoxi-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,69 (CL-C)	479,3
2.094	[3-(4-propilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,70 (CL-A)	449,16
2.095	[3-(4-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,73 (CL-A)	463,33
2.096	Rac-N-[3-(3- <i>terc</i> -butilcarbamoil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,57 (CL-C)	395,3
2.097	<i>terc</i> -butilamida del ácido rac-1-{3-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-acetilamino]-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico	0,84 (CL-C)	446,4
2.098	[3-(3-isobutilcarbamoil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido rac-6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,84 (CL-C)	449,4

(continuación)

Los compuestos de los Ejemplos 2.002-2.104 enumerados en la Tabla 2 a continuación se preparan aplicando ya sea uno de los procedimientos antemencionados descritos bajo el Procedimiento A para el Ejemplo 2.01 para los bloques de construcción 1-1-I-10 acoplados con aminas comercialmente disponibles de fórmula general HNR_1R_2 .

Ejemplo	Compuesto	t_R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
2.099	[3-(3-ciclohexilcarbamoil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido rac-6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,89 (CL-C)	475,4
2.100	Ciclohexilamida del ácido rac-1-{3-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-acetilamino]-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico	0,88 (CL-C)	472,4
2.101	[3-((2S*,4S*)-4-ciclohexilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido rac-6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,89 (CL-C)	505,5
2.102	[3-((2S*,4S*)-4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido rac-6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,85 CL-C)	477,4
2.103	Rac-N-[3-((2S*,4S*)-4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,57 (CL-C)	423,5
2.104	rac-N-[3-((2S*,4S*)-4-ciclohexilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,63 (CL-C)	449,5

Los dos enantiómeros del ácido [3-((2S*,4S*)-4-ciclohexilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido rac-6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (**Ejemplo 2.102**) se separan por CL-EM (H) prep. quiral. Condiciones: Columna Daicel ChiralPak IA, eluyente: EtOAc al 90 % con DEA al 0,2 %, Heptano al 10 %.

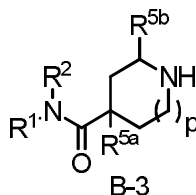
5 **Ejemplo 2.105** [3-((2S,4S)-4-ciclohexilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico o [3-((2R,4R)-4-ciclohexilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico CL-EM G: $t_R = 12,0$ min; CL-EM C $t_R = 0,89$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 503,5$

Ejemplo 2.106 [3-((2R,4R)-4-ciclohexilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico o [3-((2S,4S)-4-ciclohexilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico CL-EM G: $t_R = 8,5$ min; CL-EM C $t_R = 0,89$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 503,4$

10 Procedimiento general C para la síntesis de piperidin-4-carboxamida de la Estructura (I)

Boques de construcción:

Preparación de los bloques de construcción de fórmula general B-3



Clorhidrato de ciclohexilamida del ácido piperidin-4-carboxílico J-1

15 (3.01a): *terc*-butil éster del ácido 4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-carboxílico

Una solución del ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-piperidin-4-carboxílico (20 g, 0,087 mmol) en DCM (200 ml) se trata sucesivamente con ciclohexilamina (9,99 ml, 0,087 mmol), clorhidrato de EDC (21,74 g, 0,113 mmol) y DMAP (1,599 g, 0,013 mmol). Después de la agitación durante 18 h a TA se añade agua (200 ml) a la mezcla. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces con DCM (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (200 ml) y se secan sobre MgSO_4 y se evaporan. El compuesto sólido resultante se tritura con dietiléter, se filtra y se seca al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo (21,11 g, 78 %) en forma de un polvo incoloro. CL-EM A: $t_R = 0,83$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311,27$.

(3.01b): Clorhidrato de ciclohexilamida del ácido piperidin-4-carboxílico J-1

Una solución de *tert*-butil éster del ácido 4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-carboxílico (21,11 g, 68 mmol) en dioxano (250 ml) se trata con una solución de HCl 4 M en dioxano (51 ml, 204 mmol) a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agita a 50 °C durante 4 h. La suspensión resultante se enfría a TA y el producto se filtra y lava con dioxano frío (50 ml) y se seca a HV. El compuesto del subtítulo (16.64 g, 99 %) se obtiene en forma de un polvo blanco; CL-EM A: $t_R = 0,46$ min, $[M+H]^+ = 211,20$.

Se preparan las siguientes amidas del ácido piperidin-4-carboxílico en analogía con los ejemplos 3.01 a-b.

Clorhidrato de *tert*-butilamida del ácido piperidin-4-carboxílico J-2

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la secuencia de reacción **3.01a-2.01b** descrita anteriormente usando *tert*-butilamida en vez de ciclohexilamina como en **3.01a**: CL-EM A: $t_R = 0,39$ min, $[M+H]^+ = 185,39$.

10 Clorhidrato de ciclopropilamida del ácido piperidin-4-carboxílico J-3

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la secuencia de reacción **3.01a-2.01b** descrita anteriormente usando ciclopropilamina en vez de ciclohexilamina como en **3.01a**: CL-EM B: $t_R = 0,15$ min, $[M+H]^+ = 169,05$.

Clorhidrato de ciclopentilamida del ácido piperidin-4-carboxílico J-4

15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la secuencia de reacción **3.01a-2.01b** descrita anteriormente usando ciclopentilamina en vez de ciclohexilamina como en **3.01a**: CL-EM B: $t_R = 0,15$ min, $[M+H]^+ = 169,05$.

tert-butilamida del ácido 4-fluoro-piperidin-4-carboxílico J-5

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la secuencia de reacción **3.01a-2.01b** descrita anteriormente usando ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropiperidin-4-carboxílico en vez de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-piperidin-4-carboxílico y ciclopropilamina en vez de ciclohexilamina como en **3.01a**: CL-EM A: $t_R = 0,41$ min, $[M+H]^+ = 197,35$.

20 Ciclohexilamida del ácido 4-fluoro-piperidin-4-carboxílico J-6

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la secuencia de reacción **3.01a-2.01b** descrita anteriormente usando ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluoropiperidin-4-carboxílico en vez de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-piperidin-4-carboxílico y ciclohexilamina como en **3.01a**: CL-EM A: $t_R = 0,49$ min, $[M+H]^+ = 229,25$.

Clorhidrato de isobutil-metil -amida del ácido piperidin-4-carboxílico J-7

25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la secuencia de reacción **3.01a-2.01b** descrita anteriormente usando N-metil-isobutilamina en vez de ciclohexilamina como en **3.01a**: CL-EM A: $t_R = 0,42$ min, $[M+H]^+ = 199,31$.

Clorhidrato de (1,1-dimetil-propil)-amida del ácido piperidin-4-carboxílico J-8

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la secuencia de reacción **3.01a-2.01b** descrita anteriormente usando *tert*-amilamina en vez de ciclohexilamina como en **3.01a**: CL-EM A: $t_R = 0,46$ min, $[M+H]^+ = 199,37$.

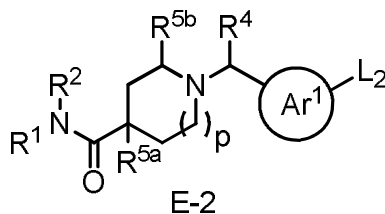
30 Clorhidrato de *tert*-butilamida del ácido 4-metil-piperidin-4-carboxílico J-9

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la secuencia de reacción **3.01a-2.01b** descrita anteriormente usando ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico en lugar de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-piperidin-4-carboxílico y *tert*-butilamina en vez de ciclohexilamina como en **3.01a**: CL-EM A: $t_R = 0,44$ min, $[M+H]^+ = 199,24$.

Ciclohexilamida del ácido 4-metil-piperidin-4-carboxílico J-10

35 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la secuencia de reacción **3.01a-2.01b** descrita anteriormente usando ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico en vez de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-piperidin-4-carboxílico y ciclohexilamina en vez de ciclohexilamina (SIC) como en **3.01a**: CL-EM A: $t_R = 0,50$ min, $[M+H]^+ = 225,17$.

Preparación de los bloques de construcción de fórmula general E-2:



40 Ciclohexilamida del ácido 1-(2-bromo-piridin-4-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico K-1

Una mezcla de 2-bromo-4-formilpiridina (1 g, 5,38 mmol), clorhidradato de ciclohexilamida del ácido piperidin-4-carboxílico **J-1** (1,327 g, 5,38 mmol) y DIPEA (2,78 ml, 16,13 mmol) en DCM (25 ml) se trata con triacetoxi borohidruro de sodio (2,28 g, 10,75 mmol) en 5 porciones durante 20 minutos y la mezcla de reacción se agita durante 18 h a TA. Se añade NaHCO₃ sat. ac. (25 ml) y la mezcla se agita durante 30 min. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con DCM (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de heptano y EtOAc 1:4 respecto a EtOAc 100 %. Después de la concentración de las fracciones que contienen el producto, el compuesto del título (1,18 g, 58 %) se obtiene en forma de un sólido incoloro CL-EM A: t_R = 0,59 min, [M+H]⁺ = 382,15.

En analogía con los ejemplos **3.01c** se preparan los siguientes derivados:

10 Ciclohexilamida del ácido 1-(6-bromo-piridin-2-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico K-2

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción **3.01c** descrita anteriormente usando 6-bromo-piridin-2-carboxaldehído y clorhidrato de ciclohexilamina del ácido piperidin-4-carboxílico como en **3.01c**: CL-EM A: t_R = 0,61 min, [M+H]⁺ = 382,20.

Ciclohexilamida del ácido 1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico K-3

15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción **3.01c** descrita anteriormente usando 5-bromo-piridina-3-carboxaldehído y clorhidrato de ciclohexilamina del ácido piperidin-4-carboxílico como en **3.01c**: CL-EM A: t_R = 0,58 min, [M+H]⁺ = 380,19.

Ciclohexilamida del ácido 1-(4-cloro-piridin-2-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico K-4

20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción **3.01c** descrita anteriormente usando 4-cloro-piridina-2-carboxaldehído y clorhidrato de ciclohexilamina del ácido piperidin-4-carboxílico como en **3.01c**: CL-EM A: t_R = 0,58 min, [M+H]⁺ = 380,19.

terc-butilamida del ácido 1-(5-bromo-tiofen-3-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico K-5

25 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción **3.01c** descrita anteriormente usando 5-bromo-tiofen-3-carboxaldehído y clorhidrato de *terc*-butilamida del ácido piperidin-4-carboxílico como en **3.01c**: CL-EM A: t_R = 0,64 min, [M+H]⁺ = 360,95.

terc-butilamida del ácido 1-(4-bromo-tiofen-2-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico K-6

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción **3.01c** descrita anteriormente usando 4-bromo-tiofen-2-carboxaldehído y clorhidrato de *terc*-butilamida del ácido piperidin-4-carboxílico como en **3.01c**: CL-EM A: t_R = 0,65 min, [M+H]⁺ = 360,95.

30 **Ejemplo 3.001: Ciclohexilamida del ácido 1-[2-(4-fluoro-benzoilamino)-piridin-4-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico:**

Una suspensión de ciclohexilamida del ácido 1-(2-cloro-piridin-4-ilmetil)-piperidin-4-carboxílico (50 mg, 0,15 mol), 4-fluoro-benzamida (20 mg, 0,15 mmol) y Cs₂CO₃ (5 mg, 0,16 mmol) en dioxano desgasificado (3 ml) se trata con 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (17 mg, 0,030 mmol) y tris(dibencilideneacetona) dipaladio(0) (6,8 mg, 0,007 mmol). La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 100 °C. La mezcla se filtra, evapora y disuelve en MeCN (1 ml) y se purifica mediante HPLC E prep. El producto se disuelve en 2 ml de HCl 1,25 M en NeOH y se vuelve a evaporar a HV, proporcionando el compuesto del título clorhidrato en forma de un polvo ligeramente amarillo, CL-EM A: t_R = 0,67 min, [M+H]⁺ = 439,3.

Tabla 3: Ejemplos 3.002- 3.013

Los compuestos de los ejemplos 3.02-3.13 enumerados en la Tabla 3 a continuación se preparan al aplicar ya sea uno de los siguientes procedimientos anteriormente descritos para el Ejemplo 3.01.

Ejemplo	Compuesto	t _R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
3.002	Ciclohexilamida del ácido 1-[2-(4-cloro-benzoilamino)-piridin-4-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;	0,78 (CL-C)	455,4
3.003	Ciclohexilamida del ácido 1-[6-(4-fluoro-benzoilamino)-piridin-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;	0,76 (CL-C)	439,4
3.004	Ciclohexilamida del ácido 1-[5-(4-cloro-benzoilamino)-piridin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;	0,73 (CL-C)	455,3

(continuación)

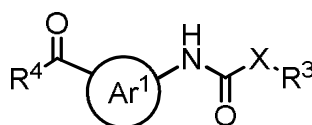
Los compuestos de los ejemplos 3.02-3.13 enumerados en la Tabla 3 a continuación se preparan al aplicar ya sea uno de los siguientes procedimientos anteriormente descritos para el Ejemplo 3.01.

Ejemplo	Compuesto	t_R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z $[M+H]^+$
3.005	Ciclohexilamida del ácido 1-[5-(4-fluoro-benzoilamino)-piridin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;	0,68 (CL-C)	439,4
3.006	Ciclohexilamida del ácido 1-[4-(4-fluoro-benzoilamino)-piridin-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;	0,72 (CL-C)	439,3
3.007	Ciclohexilamida del ácido 1-[4-(4-cloro-benzoilamino)-piridin-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;	0,79 (CL-C)	455,3
3.008	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-[5-(4-fluoro-benzoilamino)-tiofen-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;	0,69 (CL-C)	418,4
3.009	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-[4-(4-fluoro-benzoilamino)-tiofen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;	0,68 (CL-C)	418,3
3.010	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-[5-[2-(2-Cloro-fenil)-acetilamino]-tiofen-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;	0,74 (CL-C)	448,3
3.011	<i>tert</i> -butilamida del ácido 1-[4-[2-(2-Cloro-fenil)-acetilamino]-tiofen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;	0,72 (CL-C)	448,3
3.012	N-[4-(4- <i>tert</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-tiofen-2-il]-5-metil-nicotinamida;	0,53 (CL-C)	415,4
3.013	N-[5-(4- <i>tert</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-tiofen-3-il]-5-metil-nicotinamida;	0,50 (CL-C)	415,4

Procedimiento general D para la síntesis de piperidin-4-carboxamida de la Estructura (I)

Boques de construcción:

Preparación de los bloques de construcción de fórmula general D-3



D-3

5

N-(3-Formil-fenil)-5-metil-nicotinamida L-1

(4.01a): N-(3-[1,3]Dioxolan-2-il-fenil)-5-metil-nicotinamida

Una solución de clorhidrato de EDC (6,3 g, 32,81 mmol) en DCM (20 ml) se añade durante 5 min a una solución de 3-aminobenzaldehído acetal de etileno (3,614 g, 21,9 mmol), ácido 5-metilnicotínico (3 g, 21,9 mmol), HOBt (6,7 g, 43,75 mmol), DMAP (534,5 mg, 4,38 mmol) y DIPEA (11,2 ml, 65,63 mmol) en DCM (30 ml) a TA en argón. La mezcla se agita a TA durante 18 h. La mezcla se diluye con DCM (50 ml) y se lava dos veces con NaHCO₃ sat. ac. (50 ml). La fase orgánica se separa y la fase ac. se extrae dos veces con DCM (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (200 ml), se secan sobre MgSO₄ y se evaporan. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de heptano y EtOAc 1:1 a heptano/EtOAc 1:4. Después de la concentración de las fracciones que contienen producto (6,114 g, 99 %), el compuesto del título (6,14 g, 99 %) se obtiene en forma de un sólido incoloro CL-EM A: t_R = 0,58 min, $[M+H]^+$ = 285,22.

15

(4.01b): N-(3-Formil-fenil)-5-metil-nicotinamida L-1

Una solución de N-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-5-metil-nicotinamida (3,0 g, 10,55 mmol) en dioxano (50 ml) se trata con

HCl 4 M en 1,4-dioxano (30 ml). La mezcla se calienta a 60 °C durante 3 h. Se añade agua (100 ml) a la mezcla seguido por la solución NaOH 2 M (70 ml) para obtener un pH 10. La mezcla se extrae dos veces con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan. Se obtiene el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color parduzco (1,744 g, 69 %); CL-EM A: t_R = 0,58 min, [M+H]⁺ = 241,24.

5 Preparación de N-(3-Formil-fenil)-arlamidas L-2 - L-7

En analogía al ejemplo 4.01a-b se preparan las siguientes amidas de 3-formil arilo

4-Cloro-N-(3-formil-fenil)-benzamida L-2

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción **4.01a-b** descrita anteriormente usando cloruro de 4-cloro-benzoilo: CL-EM A: t_R = 0,84 min, [M+H]⁺ = 260,00.

10 (3-formil-fenil)-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico L-3

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción **4.01a-b** descrita anteriormente usando cloruro de 6-(trifluorometil)picolinoilo: CL-EM A: t_R = 0,88 min, [M+H]⁺ = 295,03.

N-(3-formil-fenil)-5-metoxi-nicotinamida L-4

15 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción **4.01a-b** descrita anteriormente usando cloruro de 5-metoxinicotinoilo: CL-EM A: t_R = 0,66 min, [M+H]⁺ = 257,18.

(4-fluoro-3-formil-fenil)-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico L-5

20 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la reacción **4.01a** descrita anteriormente usando cloruro de 6-(trifluorometil)picolinoilo y (5-amino-2-fluorofenil)metanol, seguida por la oxidación del compuesto intermedio alcohol (4-fluoro-3-hidroximetil-fenil)-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico: CL-EM A: t_R = 0,80 min, [M+H]⁺ = 315,06.

El alcohol en bruto (1,41 g, 4,5 mmol) disuelto en acetonitrilo (20 ml) se trata con dióxido de manganeso (1,37 g, 15,8 mmol) y se agita a TA durante 18 h. El dióxido de manganeso se filtra a través de un lecho de dicalite y después de la evaporación del disolvente el aldehído en bruto se obtiene en forma de un sólido de color pardo claro (1,34 g, 96 %): CL-EM A: t_R = 0,80 min, [M+H]⁺ = sin masa.

25 N-(4-fluoro-3-formil-fenil)-5-metil-nicotinamida L-6

El compuesto del título se prepara de acuerdo con la secuencia de reacción descrita anteriormente usando cloruro de 5-metilnicotinoilo y (5-amino-2-fluorofenil)metanol seguido por oxidación del alcohol en bruto: CL-EM A: t_R = 0,60 min, [M+H]⁺ = 258,88.

(3-formil-fenil)-amida del ácido 5-fluoro-1-oxi-piridin-2-carboxílico L-7

30 (3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-amida del ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico

El compuesto del subtítulo se prepara de acuerdo con la reacción **4.01a** descrita anteriormente usando cloruro de 5-fluoropicolinoilo: CL-EM A: t_R = 0,89 min, [M+H]⁺ = 289,29.

(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-amida del ácido 5-fluoro-1-oxi-piridin-2-carboxílico

35 Una solución de (3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-amida del ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico (0,37 g, 1,28 mmol) en DCM (8 ml) se trata con ácido m-cloro-perbenzoico 75 % (1,6 g, 6,4 mmol) a TA durante 18 h. La mezcla se diluye con DCM (20 ml) y se lava sucesivamente dos veces con solución de tiosulfato de sodio ac. al 10 % (25 ml), solución de Na₂CO₃ sat. ac. (25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El producto en bruto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de heptano/ EtOAc 4:1 a heptano/EtOAc 1:1. Después de la concentración de las fracciones que contienen producto (0,158 g, 65 %), el compuesto del título (6,14 g, 99 %) se obtiene en forma de un sólido incoloro CL-EM A: t_R = 0,72 min, [M+H]⁺ = 305,26.

(3-formil-fenil)-amida del ácido 5-fluoro-1-oxi-piridin-2-carboxílico

45 Una solución de (3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-amida del ácido 5-fluoro-1-oxi-piridin-2-carboxílico (0,155 g, 0,51 mmol) en dioxano (3 ml) se trata con una solución de HCl al 10 % ac. (1,3 ml). La suspensión resultante se calienta a 60 °C durante 30 min. La mezcla se deja enfriar a TA. Se obtiene una suspensión blanca. Se reparte entre EtOAc (20 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (20 ml). Se separan las fases. La capa de agua se extrae dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan a presión reducida, proporcionando el producto en forma de un sólido de color blanco (0,104 g, 79 %). CL-EM A: t_R = 0,72 min, [M+H]⁺ = 261,17.

(3-formil-fenil)-amida del ácido de 5-fluoro-piridin-2-carboxílico L-8

El compuesto del título se prepara mediante tratamiento con HCl al 10 % de (3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-amida del ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico: CL-EM A: $t_R = 0,79$ min, $[M+H]^+ = 245,05$.

N-(3-Formil-fenil)-5-metil-1-oxi-nicotinamida L-9

5 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la secuencia de reacción descrita anteriormente comenzando a partir de N-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-5-metil-nicotinamida 4.01a que se trata con ácido m-cloro-perbenzoico para proporcionar N-(3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-5-metil-1-oxi-nicotinamida; CL-EM A: $t_R = 0,61$ min; $[M+H]^+ = 301,09$, después se desprotege con HCl 10 % para proporcionar N-(3-formil-fenil)-5-metil-1-oxi-nicotinamida: CL-EM A: $t_R = 0,60$ min, $[M+H]^+ = 257,06$.

(3-formil-fenil)-amida del ácido 5-cloro-1-oxi-piridin-2-carboxílico L-10

10 El compuesto del título se prepara de acuerdo con la secuencia de reacción descrita anteriormente para L-7 comenzando a partir del ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico y 3-aminobenzaldehído acetal de etileno para proporcionar (3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico; CL-EM A: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 305,13$ que se trata con ácido m-cloro-perbenzoico para proporcionar (3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-amida del ácido 5-cloro-1-oxi-piridin-2-carboxílico; CL-EM A: $t_R = 0,77$ min; $[M+H]^+ = 321,02$, después se desprotege con HCl 10 % para proporcionar (3-formil-fenil)-amida del ácido 5-cloro-1-oxi-piridin-2-carboxílico CL-EM A: $t_R = 0,72$ min, $[M+H]^+ = 277,01$.

Ejemplo 4.001: N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida

20 Una solución de N-(3-formil-fenil)-5-metil-nicotinamida L-1 (60 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato de ciclohexilamida del ácido 4-fluoro-piperidin-4-carboxílico (66 mg, 0,25 mmol) en DCM (3 ml) se trata con DIPEA (0,128 ml, 0,75 mmol). Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (132 mg, 0,62 mmol) de una vez y la mezcla se agita a TA durante 18 h. La mezcla se diluye con DCM (5 ml) y se lava dos veces con NaHCO_3 sat. ac. (5 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se evapora. El residuo se disuelve en acetonitrilo y se purifica mediante HPLC E prep, proporcionando el compuesto del título en forma de un polvo incoloro, CL-EM A: $t_R = 0,62$ min, $[M+H]^+ = 453,4$. RMN ^1H (CDCl $_3$): δ 1-1,4 (m, 5 H), 1,6-1,8 (m, 6 H), 1,9-2,1 (m, 2 H), 2,2-2,4 (m, 4 H), 3,45 (s, 3 H), 2,7-2,8 (m, 2 H), 3,7-3,8 (m, 1 H), 6,28 (t, J = 6,5, 1 H), 7,15 (d, J = 8, 1 H), 7,35 (t, J = 8, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,93 (s, 1H).

Tabla 4: Ejemplos 4.002- 4.025

Los compuestos de los ejemplos 4.002-4.025 enumerados en la tabla 4 a continuación se preparan aplicando el procedimiento descrito para el Ejemplo 4.001.

Ejemplo	Compuesto	t_R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z $[M+H]^+$
4.002	N-[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,56 (CL-C)	427,4
4.003	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,62 (CL-C)	449,4
4.004	N-[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-4-metil-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,59 (CL-C)	423,0
4.005	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-1-oxi-piridin-2-carboxílico	0,67 (CL-C)	455,4
4.006	[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-1-oxi-piridin-2-carboxílico	0,62 (CL-C)	441,4
4.007	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-1-oxi-piridin-2-carboxílico	0,62 (CL-C)	429,3
4.008	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,88 (CL-C)	507,3
4.009	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,83 (CL-C)	481,4

(continuación)

Los compuestos de los ejemplos 4.002-4.025 enumerados en la tabla 4 a continuación se preparan aplicando el procedimiento descrito para el Ejemplo 4.001.

Compuesto		t _R [min] (Procedimiento CL-EM)	Datos EM m/z [M+H] ⁺
4.010	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,88 (CL-C)	503,4
4.011	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,84 (CL-C)	477,4
4.012	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metoxi-nicotinamida	0,63 (CL-C)	451,4
4.013	N-[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metoxi-nicotinamida	0,58 (CL-C)	437,4
4.014	N-[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metoxi-nicotinamida	0,57 (CL-C)	427,4
4.015	N-{3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metoxi-nicotinamida	0,61 (CL-C)	439,4
4.016	[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico	0,83 (CL-C)	507,3
4.017	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-4-carboxílico	0,79 (CL-C)	481,3
4.018	N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-fluoro-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,6 (CL-C)	453,4
4.019	N-[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-fluoro-fenil]-5-metil-nicotinamida	0,54 (CL-C)	427,3
4.020	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico	0,73 (CL-C)	413,4
4.021	{3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-fluoro-1-oxi-piridin-2-carboxílico	0,70 (CL-C)	443,4
4.022	N-[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-1-oxi-nicotinamida	0,56 (CL-C)	425,4
4.023	N-{3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-5-metil-1-oxi-nicotinamida	0,61 (CL-C)	439,5
4.024	[3-(4- <i>terc</i> -butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-1-oxi-piridin-2-carboxílico	0,7 (CL-C)	445,4
4.025	{3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-1-oxi-piridin-2-carboxílico	0,75 (CL-C)	459,4

Ejemplo 5.001: [6-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-pirimidin-4-il]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

5 (5.001a): ((4-(*terc*-butilcarbamoil)piperidin-1-il)metil)trifluoroborato

A una solución de *terc*-butilamida del ácido piperidin-4-carboxílico (65 mg, 0,353 mmol) en una mezcla de THF/*t*-BuOH 3:1 (3 ml) se le añade (bromometil)trifluoroborato de potasio (70,8 mg, 0,353 mmol). La mezcla se calienta a 80 °C durante 18 h. La mezcla se deja enfriar. El disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se seca a HV durante 24 horas y se involucra directamente en el paso **5.01c**; CL-EM A: t_R = 0,49 min; [M-F]⁺ = 247,23.

10 (5.001b): (6-cloro-pirimidin-4-il)-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico

A una solución de 4-amino-6-cloropirimidina (230 mg, 1,78 mmol) en DCM (15 ml) se le añade cloruro de 6-(trifluorometil)picolinoilo (276 mg, 1,78 mmol) y DIPEA (0,912 ml, 5,33 mmol). La mezcla se agita durante toda la noche a TA. La mezcla se diluye con DCM (10 ml) y se lava con solución saturada de NaHCO₃ (25 ml). La capa orgánica se seca en MgSO₄ y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC E prep, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (102 mg, 19 %); CL-EM A: t_R = 0,89 min, [M+H]⁺ = 302,92.

(5.001c): [6-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-pirimidin-4-il]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico:

A una solución de ((4-(*terc*-butilcarbamoil)piperidin-1-il)metil)trifluoroborato (45 mg, 0,169 mmol) en THF/agua 4:1 (3 ml) se le añaden (6-cloro-pirimidin-4-il)-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico (51,2 mg, 0,169 mmol), acetato de paladio (II), (0,949 mg, 0,00423 mmol), X-Phos, (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo) (4,84 mg, 0,0101 mmol) y Cs₂CO₃, (165 mg, 0,507 mmol). La mezcla se purga con argón y se agita durante toda la noche en un tubo cerrado herméticamente a 80 °C. La mezcla se deja enfriar. Se añaden agua (3 ml) y AcOEt (5 ml) y la fase acuosa se extrae con AcOEt (10 ml). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se purifica mediante HPLC E prep, proporcionando el compuesto del título (27 mg, 30 %) en forma de un polvo de color blanco, CL-EM A: t_R = 0,74 min, [M+H]⁺ = 465,4.

Ejemplo 6.001: N-(3-((4-(ciclohexilcarbamoil)piperidin-1-il)d₂metil)fenil)-5-metilnicotinamida

(6.001a): 5-amino-benceno-1',1'-d₂-metanol

Una solución de 3-aminobenzoato de metilo (8,09 g, 51,9 mmol), disuelta en THF (30 ml) se añade a una suspensión agitada de deuteruro de litio de aluminio (3,27 g, 77,9 mmol) en THF (100 ml). Se añade THF (70 ml) para solubilizar la suspensión. La mezcla se agita durante toda la noche a TA y después 1 h a temperatura de reflujo. Se añade gota a gota D₂O (11,3 ml, 623 mmol) con agitación. La reacción se agita durante toda la noche a TA. La mezcla se filtra y se evapora hasta sequedad bajo vacío. El producto en bruto (5,97 g, 92 %) se usa como tal en el próximo paso; CL-EM D: t_R = 0,19 min, [M+H]⁺ = 126,3.

(6.001b): N-(3-((hidroxi) d₂metil)fenil)-5-metilnicotinamida

Se disolvieron 5-amino-benceno-1',1'-d₂-metanol (1,97 g, 15,8 mmol), ácido 5-metilnicotínico (3,24 g, 23,6 mmol), DIPEA (6,745 ml, 39,4 mmol) en DCM/DMF: 3/1 (60 ml). Se añade una solución de HATU (6,292 g, 16,55 mmol) disuelta en DMF (10 ml). La reacción se agita durante 70 h a TA. La mezcla se diluye con DCM (50 ml) y se lava dos veces con NaHCO₃ sat. ac. (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se filtran. El disolvente se evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una mezcla de DCM/MeOH 97:3. Tras la concentración de las fracciones que contienen el producto, se obtiene el compuesto del título (2,496 g, 65 %) en forma de un polvo de color beis; CL-EM D: t_R = 0,44 min, [M+H]⁺ = 245,17.

(6.001c): N-(3-((4-(ciclohexilcarbamoil)piperidin-1-il)d₂metil)fenil)-5-metilnicotinamida;

Se disuelve N-(3-(d₂(hidroxi)metil)fenil)-5-metilnicotinamida (48,8 mg, 0,2 mmol) en DCM (5 ml). Et₃N (36,2 µl, 0,26 mmol) se añade seguido de cloruro de metanosulfonilo (20,4 µl, 0,26 mmol) a 0 °C. La mezcla se deja calentar hasta TA y después se agita durante 1 h. La mezcla se lava con solución ac. de 5 % NaHCO₃ (5 ml). La fase orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄ y se evapora hasta sequedad. El derivado de metanosulfonato en bruto se disuelve en DMF seco (12 ml) y se trata con una solución de clorhidrato de ciclohexilamida del ácido piperidin-4-carboxílico (49,3 mg, 0,2 mmol) en DMF (1 ml). Se añade DIPEA (43 µl, 0,25 mmol) y la mezcla se agita a 70 °C durante toda la noche. La mezcla se diluye con DCM (10 ml) y se lava dos veces con NaHCO₃ sat. ac. (50 ml). La fase acuosa se extrae dos veces con DCM (2 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se filtran. El disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC F prep, proporcionando el compuesto del título (32 mg, 36 %) en forma de un polvo de color blanco, CL-EM D: t_R = 0,49 min, [M+H]⁺ = 439,25.

Ejemplo 6.002: N-(3-((4-(ciclopentilcarbamoil)piperidin-1-il)d₂metil)fenil)-5-metilnicotinamida

El compuesto del subtítulo se prepara de acuerdo con la reacción **6.011c** descrita anteriormente usando clorhidrato de ciclopentilamida del ácido piperidin-4-carboxílico: CL-EM D: t_R = 0,46 min, [M+H]⁺ = 423,36.

Ejemplo 7.001: [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-metil-piridazina-4-carboxílico

(7.001a): [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-6-metil-piridazina-4-carboxílico

Una solución de *terc*-butilamida del ácido 1-(3-amino-bencil)-piperidin-4-carboxílico BB-4 (400 mg, 1,4 mmol) en DCM (15 ml) en DCM (15 ml) se trata sucesivamente con ácido 3-cloro-6-metil-piridazina-4-carboxílico (239 mg, 1,4 mmol), EDC (344 mg, 1,8 mmol) y DMAP (25,3 mg, 0,207 mmol) a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se lava dos veces con NaHCO₃ sat. ac. (15 ml). La fase acuosa se extrae dos veces con DCM (2 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se filtran. El disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica

mediante HPLC E prep, proporcionando el compuesto del título (53 mg, 36 %) en forma de un sólido de color parduzco claro, CL-EM A: $t_R = 0,60$ min, $[M+H]^+ = 444,12$.

(7.001b): [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-metil-piridazina-4-carboxílico

5 Una solución de 3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 3-cloro-6-metil-piridazina-4-carboxílico (53 mg, 0,119 mmol) en metanol (5 ml) se trata con paladio al 10 % en peso sobre carbón activado húmedo (50 % agua) (5,1 mg, 0,048 mmol, 0,4 equiv.) y AcOH (0,00683 ml, 0,119 mmol). La mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno durante 4 h. La suspensión se filtra sobre celite y se evapora el disolvente. El residuo se purifica mediante HPLC E prep, proporcionando el compuesto del título (7 mg, 14 %) en forma de un sólido de color amarillento claro, CL-EM A: $t_R = 0,58$ min, $[M+H]^+ = 410,4$.

10 **Ejemplo 8.001: [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-amino-piridin-2-carboxílico**

(8.001a): *terc*-butil éster del ácido {6-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-piridin-3-il}-carbámico

15 Una solución de ácido 5-[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]amino]-2-piridincarboxílico (1 g, 4,11 mmol) en DCM (30 ml) se trata sucesivamente con *terc*-butilamida del ácido 1-(3-amino-bencil)-piperidin-4-carboxílico (1,309 g, 4,525 mmol), EDC-HCl (1,577 g, 8,227 mmol), DMAP (75 mg, 0,62 mmol). La RM se agita a TA durante 18 horas. Se añade DCM (10 ml) y una solución de NaHCO₃ ac. sat. (30 ml) y la fase orgánica se extrae dos veces con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando un gradiente de DCM/MeOH de DCM a DCM/MeOH 9:1. Después de la concentración de las fracciones que contienen producto, el compuesto del título (1,21 g, 58 %) se obtiene en forma de un polvo de color beis CL-EM A: $t_R = 0,75$ min, $[M+H]^+ = 510,23$.

20 (8.001b): [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-amino-piridin-2-carboxílico

25 Una solución de *terc*-butil éster del ácido {6-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-piridin-3-il}-carbámico (1,21 g, 2,37 mmol) en dioxano (15 ml) se enfría a 0 °C y se añade HCl 4 M en dioxano (2,4 ml, 9,497 mmol). La RM se agita a TA durante 1 h y después se calienta a 60 °C durante toda la noche. La mezcla roja se enfría a TA y se filtra. La torta de filtro se lava con dioxano (15 ml). El residuo del sólido de color rojo se reparte entre DCM (15 ml) y NaHCO₃ sat. ac. (15 ml). La fase acuosa se extrae dos veces con DCM (2 X 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran hasta sequedad. Se obtiene el compuesto del título como una espuma amarillenta; CL-EM C: $t_R = 0,61$ min, $[M+H]^+ = 410,4$.

II. Ensayos biológicos

Ensayo *in vitro*

30 El receptor de CXCL12 y las actividades agonísticas de CXCR7 de los compuestos de fórmula (I) se determinan de acuerdo con los siguientes procedimientos experimentales.

El ensayo usa la línea celular arrestina b CHO-K1 CXCR7 PathHunter™ de DiscoverX. El sistema se basa en la tecnología de complementación de fragmento de enzimas. Los dos fragmentos complementarios de la enzima b-galactosidasa se expresan dentro de células transfectadas en forma estable. La porción más grande de b-gal, denominada EA para Aceptor de enzimas, se condensa con el término C de la arrestina b 2. El fragmento más pequeño, denominado etiqueta ProLink™, se condensa al CXCR7 en el término C. Tras la activación, se recluta a la arrestina b que fuerza la interacción de ProLink y EA, permitiendo la complementación de dos fragmentos de b-gal y la formación de una enzima funcional que es capaz de hidrolizar el sustrato y generar una señal quimioluminiscente.

35 Las células de arrestina b CXCR7 CHO-K1 se separan de los platos de cultivo con un tampón de disociación celular (Invitrogen, n.º 13151-014) y se recolectan en un medio de cultivo (F12 HAMS 90 %(v/v) /FCS 10 %(v/v), Penicilina/estreptomina 1 %(v/v)). Se siembran 5000 células por pocillo (en 20 µl) en placas de 384 pocillos (con paredes blancas, fondo transparente; BD Falcon n.º 353274). La placa se incuba a 37 °C / 5 % CO₂ durante 24 horas. Después el medio se reemplaza por 20 µl OPTIMEM (Invitrogen n.º 31985) durante 3 a 4 horas. Se disuelven los compuestos de prueba a 10mM en DMSO y se diluyen en serie en DMSO a 200X de la concentración final para las curvas de respuesta de dosis. Los compuestos después se diluyen 1:33,3 en HBSS1X. 5 µl / pocillo de HBSS1X / 20mM HEPES / 0,2 % BSA se añaden a la placa de ensayo seguido por la adición de 5 µl / pocillo de componentes diluidos. CXCL12 (Peprotech n.º 300-28A) puede usarse como un agonista de referencia. Se incuba la placa durante 90 minutos a 37 °C. 12 µl del reactivo de detección (Path Hunter Detection Kit, DiscoverX, #93-0001) se transfieren a la placa de ensayo y la placa se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente. La señal luminiscente se lee en un lector de microplaca (FLUOstar Optima, bmg). Los valores de CE50 calculados pueden fluctuar dependiendo del rendimiento diario del ensayo celular. Este tipo de fluctuaciones son conocidas para los expertos en la materia. Los valores de CE50 promedio de las diferentes mediciones se brindan como valores promedio geométricos.

Las actividades agonísticas de los compuestos ejemplificados se muestran en la *Tabla 5*:

Tabla 5.

Ejemplo	CE ₅₀ [nM]	Ejemplo	CE ₅₀ [nM]	Ejemplo	CE ₅₀ [nM]	Ejemplo	CE ₅₀ [nM]
1.001	2	1.033	2	1.065	59	1.097	5
1.002	1	1.034	18	1.066	44	1.098	12
1.003	23	1.035	4	1.067	2	1.099	19
1.004	40	1.036	35	1.068	7	1.100	3
1.005	18	1.037	34	1.069	10	1.101	4
1.006	2	1.038	13	1.070	40	1.102	4
1.007	6	1.039	1	1.071	182	1.103	6
1.008	35	1.040	1260	1.072	471	1.104	5
1.009	17	1.041	43	1.073	371	1.105	5
1.010	68	1.042	79	1.074	60	1.106	12
1.011	7	1.043	9	1.075	9	1.107	8
1.012	4	1.044	1240	1.076	26	1.108	633
1.013	20	1.045	2490	1.077	3	1.109	40
1.014	3	1.046	5	1.078	1	1.110	8
1.015	78	1.047	17	1.079	3	1.111	4
1.016	121	1.048	46	1.080	14	1.112	21
1.017	29	1.049	7	1.081	0.9	1.113	7
1.018	5	1.050	12	1.082	4	1.114	13
1.019	2	1.051	130	1.083	11	1.115	5
1.020	25	1.052	36	1.084	39	1.116	6
1.021	39	1.053	40	1.085	1	1.117	4
1.022	97	1.054	41	1.086	527	1.118	3
1.023	4	1.055	10	1.087	36	1.119	6
1.024	10	1.056	7	1.088	24	1.120	35
1.025	3	1.057	0.8	1.089	15	1.121	5
1.026	182	1.058	5	1.090	6	1.122	15
1.027	42	1.059	393	1.091	12	1.123	4
1.028	4	1.060	4	1.092	3	1.124	5
1.029	5	1.061	1	1.093	149	1.125	10
1.030	18	1.062	57	1.094	1	1.126	70
1.031	2	1.063	237	1.095	5	1.127	36
1.032	34	1.064	19	1.096	40	1.128	5

(continuación)

Ejemplo	CE ₅₀ [nM]	Ejemplo	CE50 [nM]	Ejemplo	CE50 [nM]	Ejemplo	CE50 [nM]
1.129	2	1.162	2780	1.195	176	1.228	1
1.130	7	1.163	386	1.196	491	1.229	0.5
1.131	4	1.164	8	1.197	15	1.230	1
1.132	10	1.165	23	1.198	92	1.231	99
1.133	7	1.166	10	1.199	3	1.232	3
1.134	8	1.167	25	1.200	16	1.233	2
1.135	7	1.168	2	1.201	3	1.234	2
1.136	43	1.169	12	1.202	145	1.235	0.9
1.137	8	1.170	18	1.203	56	1.236	5
1.138	6	1.171	150	1.204	47	1.237	4
1.139	22	1.172	28	1.205	2	1.238	4
1.140	5	1.173	26	1.206	0.9	1.239	17
1.141	2	1.174	559	1.207	0.8	1.240	3
1.142	2	1.175	181	1.208	0.6	1.241	4
1.143	5	1.176	173	1.209	1	1.242	6
1.144	73	1.177	37	1.210	0.6	1.244	5
1.145	425	1.178	64	1.211	3	1.245	1
1.146	8	1.179	78	1.212	2	1.246	3
1.147	5	1.180	51	1.213	3	1.247	2
1.148	5	1.181	148	1.214	109	1.248	2
1.149	81	1.182	7	1.215	2	1.249	2
1.150	25	1.183	98	1.216	7	1.250	3
1.151	10	1.184	33	1.217	0.4	1.251	3
1.152	10	1.185	15	1.218	2	1.252	4
1.153	10	1.186	86	1.219	0.9	1.253	4
1.154	2	1.187	7	1.220	1	1.254	2
1.155	12	1.188	215	1.221	1	1.255	137
1.156	2	1.189	15	1.222	3	1.256	222
1.157	2	1.190	134	1.223	0.5	1.257	7
1.158	14	1.191	64	1.224	0.4	1.258	1
1.159	14	1.192	102	1.225	0.8	1.259	4
1.160	5	1.193	23	1.226	2	1.260	0.9
1.161	26	1.194	303	1.227	0.6	2.035	45

(continuación)

Ejemplo	CE ₅₀ [nM]	Ejemplo	CE50 [nM]	Ejemplo	CE50 [nM]	Ejemplo	CE50 [nM]
1.261	2	1.294	408	2.002	3	2.036	15
1.262	120	1.295	1	2.003	0.8	2.037	82
1.263	143	1.296	6	2.004	1	2.038	12
1.264	90	1.297	98	2.005	5	2.039	3
1.265	15	1.298	19	2.006	2	2.040	8
1.266	6	1.299	3	2.007	1	2.041	13
1.267	2	1.300	1	2.008	6	2.042	5
1.268	2	1.301	2	2.009	1	2.043	20
1.269	1	1.302	6	2.010	4	2.044	27
1.270	6	1.303	3	2.011	241	2.045	402
1.271	1	1.304	4	2.012	1050	2.046	6
1.272	2	1.305	7	2.013	13	2.047	67
1.273	2	1.306	4	2.014	2	2.048	19
1.274	9	1.307	350	2.015	46	2.049	300
1.275	3	1.308	87	2.016	134	2.050	26
1.276	6	1.309	1	2.017	219	2.051	96
1.277	18	1.310	2	2.018	349	2.052	121
1.278	6	1.311	1	2.019	40	2.053	195
1.279	420	1.312	8	2.020	21	2.054	109
1.280	409	1.313	19	2.021	218	2.055	60
1.281	3	1.314	145	2.022	20	2.056	6
1.282	5	1.315	193	2.023	162	2.057	8
1.283	34	1.316	36	2.024	32	2.058	224
1.284	223	1.317	76	2.025	17	2.059	3
1.285	199	1.318	13	2.026	15	2.060	10
1.286	265	1.319	45	2.027	442	2.061	64
1.287	181	1.320	48	2.028	394	2.062	28
1.288	33	1.321	6	2.029	433	2.063	92
1.289	113	1.322	4	2.030	832	2.064	87
1.290	49	1.323	66	2.031	3	2.065	26
1.291	134	1.324	51	2.032	5	2.066	431
1.293	81	1.325	262	2.033	9	2.067	406
2.068	4	2.001	0.9	2.034	533	4.007	3

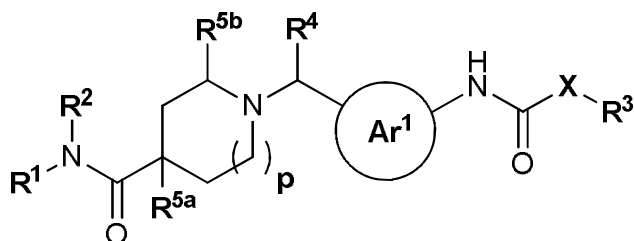
(continuación)

Ejemplo	CE ₅₀ [nM]	Ejemplo	CE ₅₀ [nM]	Ejemplo	CE ₅₀ [nM]	Ejemplo	CE ₅₀ [nM]
2.069	4	2.084	304	3.005	57	4.008	71
2.070	6	2.085	68	3.006	56	4.009	20
2.071	2	2.086	10	3.007	28	4.010	57
2.072	188	2.087	6	3.008	3	4.011	13
2.073	155	2.088	19	3.009	4	4.012	10
2.074	70	2.089	36	3.010	41	4.013	9
2.075	7	2.091	6	3.011	28	4.014	8
2.076	780	2.092	3	3.012	44	4.015	19
2.077	87	2.093	6	3.013	13	4.016	3
2.078	257	2.094	1	4.001	46	4.017	2
2.079	226	2.095	2	4.002	16	4.018	11
2.080	15	3.001	24	4.003	197	4.019	8
2.081	5	3.002	57	4.004	59	5.001	29
2.082	121	3.003	167	4.005	4	6.001	5
2.083	3	3.004	36	4.006	1	6.002	4
1.326	2	1.339	0.6	1.352	71	2.104	4
1.327	28	1.340	0.7	1.353	3	2.105	3
1.328	8	1.341	1	1.354	108	2.106	49
1.329	159	1.342	216	1.355	3	4.020	0.6
1.330	285	1.343	1	2.096	28	4.021	2
1.331	62	1.344	0.9	2.097	37	4.022	234
1.332	16	1.345	1	2.098	193	4.023	173
1.333	57	1.346	1	2.099	60	4.024	3
1.334	17	1.347	16	2.100	161	4.025	2
1.335	21	1.348	8	2.101	5	7.001	62
1.336	83	1.349	34	2.102	4	8.001	4
1.337	8	1.350	29	2.103	17		
1.338	0.8	1.351	176				

Los compuestos de la presente invención pueden caracterizarse además con respecto a sus propiedades farmacocinéticas y farmacológicas generales usando ensayos convencionales bien conocidos en la técnica tal como ensayos de angiogénesis o ensayos de inhibición de desarrollo, o por ejemplo en lo que respecta a su biodisponibilidad en diferentes especies (tales como ratas o perros); o por sus propiedades con respecto a la seguridad del fármaco y/o propiedades toxicológicas usando ensayos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo en lo referente a la inhibición de la enzima del citocromo P450 y a la inhibición dependiente del tiempo, a la activación del receptor X de pregnano (PXR), la unión al glutatión o al comportamiento fototóxico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

5 en la que

Ar^1 representa un grupo fenileno o un grupo heteroarileno de 5 o 6 miembros, en el que el grupo $-CHR^4-$ y el grupo $-NH-CO-X-R^3$ están unidos en una disposición *meta* a los átomos de carbono del anillo de Ar^1 ; en el que dicho fenileno o heteroarileno de 5 o 6 miembros está independientemente no sustituido o mono-sustituido, en el que el sustituyente se selecciona a partir del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), halógeno, fluoroalquilo (C_{1-3}) y fluoroalcoxi (C_{1-3}); (notablemente alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}) y halógeno); X representa un

- enlace directo;
- -alquilen (C_{1-4})- que está opcionalmente mono-sustituido, en el que el sustituyente es hidroxilo;
- -cicloalquilen (C_{3-6})-;
- $-CH_2-O-$, en el que el oxígeno está unido al grupo R^3 ; o
- $-CH=CH-$;

R^3 representa

- arilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros; en el que dicho arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}); alcoxi (C_{1-4}); fluoroalquilo (C_{1-3}); fluoroalcoxi (C_{1-3}); halógeno; ciano; cicloalquilo (C_{3-6}); $-CO-$ alcoxi (C_{1-4}); $-SO_2-$ alquilo (C_{1-4}); y $-NR^6R^7$, en el que R^6 y R^7 independientemente representan hidrógeno o alquilo (C_{1-3}), o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado a partir de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno vacante con alquilo (C_{1-4}); en el que en el caso de que dicho heteroarilo de 5 a 10 miembros sea piridina, tal piridina puede adicionalmente estar presente en la forma del N-óxido respectivo;
- o, en el caso que X sea un enlace directo o un grupo metileno, R^3 puede además representar

- un sistema anular bicíclico parcialmente aromático formado por un anillo fenilo que está condensado a un anillo carboxílico saturado de 4 a 6 miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno y oxígeno; en el que dicho sistema anular está opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo (C_{1-4}) o halógeno;
- cicloalquilo (C_{3-8}), en el que el cicloalquilo puede opcionalmente contener un átomo de oxígeno anular y en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos metilo;

- o, en el caso que X sea un enlace directo, R^3 puede además representar alquilo (C_{2-6});
- o, en el caso que X sea $-CH=CH-$, R^3 puede además representar hidrógeno, alquilo (C_{1-4}) o (dimetilamino)metilo;

representa

- alquilo (C_{1-6}) que está opcionalmente mono-sustituido con alcoxi (C_{1-4}) o hidroxilo;
- fluoroalquilo (C_{2-3});
- cicloalquilo (C_{3-8}) o cicloalquil (C_{3-8})-alquilo (C_{1-3}); en el que los grupos cicloalquilo (C_{3-8}) respectivos pueden opcionalmente contener un átomo de oxígeno anular; en el que el cicloalquilo (C_{3-8}) o el cicloalquil (C_{3-8})-alquilo (C_{1-3}) independientemente está no sustituido o sustituido de la siguiente manera:
 - el grupo cicloalquilo (C_{3-8}) está mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C_{1-4}), flúor, hidroxilo-metilo, hidroxilo y ciano; o
 - el grupo alquilo (C_{1-3}) está mono-sustituido con hidroxilo;

- aril-alquilo (C₁₋₄)- o un heteroaril-alquilo (C₁₋₄) de 5 o 6 miembros, en el que el arilo o el heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente está no sustituido, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, ciano, fluoroalquilo (C₁₋₃) y fluoroalcoxi (C₁₋₃) (especialmente alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno y fluoroalquilo (C₁₋₃); o
- un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo o un grupo indanilo, cuyos grupos están unidos al resto de la molécula a través de un átomo de carbono que es parte del anillo no aromático;

y **R**² representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃); o

R¹ y **R**² junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos representan un anillo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina o azepano, en los que dichos anillos están independientemente no sustituidos, o mono- o di-sustituidos, en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en flúor y metilo;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₃); y

- **R**^{5a} representa hidrógeno, metilo o flúor; **R**^{5b} representa hidrógeno; y **p** representa los números enteros 0, 1 o 2; o
- **R**^{5a} representa hidrógeno; **R**^{5b} representa metilo; y **p** representa el número entero 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

con la excepción de los compuestos:

1-[1-[3-(benzoilamino)fenil]etil]-N-[(4-fluorofenil)metil]-4-piperidinacarboxamida; y
N-[3-[1-[4-(1-pirrolidinilcarbonyl)-1-piperidinil]etil]fenil]-benzamida.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; en el que **Ar**¹ representa un grupo fenileno, en el que el grupo -CHR⁴- y el grupo -NH-CO-X-R³ están unidos en una disposición *meta* a dicho grupo fenileno; en el que dicho fenileno está no sustituido o mono-sustituido, en el que el sustituyente se selecciona a partir del grupo que está formado por alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), halógeno, fluoroalquilo (C₁₋₃) y fluoroalcoxi (C₁₋₃);
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que

- **X** representa un enlace directo; -alquilen (C₁₋₄)-, el cual está opcionalmente mono-sustituido, en el que el sustituyente es hidroxilo; -cicloalquilen (C₃₋₆); o -CH₂-O-, en el que el oxígeno está unido al grupo R³; y **R**³ representa arilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros; en el que dicho arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros está independientemente no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), fluoroalquilo (C₁₋₃), fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; ciano; cicloalquilo (C₃₋₆); y -NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ independientemente representan hidrógeno o alquilo (C₁₋₃), o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado a partir de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno vacante con alquilo (C₁₋₄); en el que en el caso de que dicho heteroarilo de 5 a 10 miembros sea piridina, tal piridina puede adicionalmente estar presente en la forma del N-óxido respectivo; o
- **X** representa un enlace directo o metileno; y **R**³ representa un sistema anular bicíclico parcialmente aromático formado por un anillo fenilo que está condensado a un anillo carboxílico saturado de 4 a 6 miembros que opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados a partir de nitrógeno y oxígeno; en el que dicho sistema anular está opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo (C₁₋₄) o halógeno; o
- **X** representa un enlace directo o metileno; y **R**³ representa cicloalquilo (C₃₋₆), en el que el cicloalquilo puede opcionalmente contener un átomo de oxígeno anular y en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos metilo; o
- **X** representa un enlace directo; y **R**³ representa alquilo (C₂₋₆);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que

- **X** representa un enlace directo; metileno, etileno, etano-1,1-diilo; propano-2,2-diilo; 2-metil-propan-1,1-diilo; -CH(OH)-; ciclopropileno; o -CH₂-O-, en el que el oxígeno está unido al grupo R³; y

➤ **R**³ representa arilo que está no sustituido, mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), fluoroalquilo (C₁₋₃), fluoroalcoxi (C₁₋₃); halógeno; y ciano; o

➤ **R**³ representa un heteroarilo de 5 a 10 miembros; que está no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄); alcoxi (C₁₋₄); fluoroalquilo (C₁₋₃); halógeno; cicloalquilo (C₃₋₆); y -NR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ independientemente representan hidrógeno o alquilo (C₁₋₃), o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado a partir de pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo y piperazinilo

opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno vacante con metilo; en el que en el caso de que dicho heteroarilo de 5 a 10 miembros sea piridina, tal piridina puede adicionalmente estar presente en la forma del N-óxido respectivo; o

- 5 • **X** representa un enlace directo o metileno y **R³** representa biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trieno-7-ilo, indan-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-3-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-3-ilo y 7-cloro-2,3-dihidro-benzofuran-4-ilo; o
- **X** representa un enlace directo o metileno; y **R³** representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, biciclo[2,2,1]heptan-2-ilo, 2,2-dimetilciclopropilo, 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo, tetrahidrofurano o tetrahidropirano; o
- **X** representa un enlace directo; y **R³** representa alquilo (C₂₋₆);

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que **X** representa un enlace directo o metileno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; en el que **R¹** representa

- 15 • alquilo (C₁₋₆) que está opcionalmente mono-sustituido con alcoxi (C₁₋₄) o hidroxilo;
- fluoroalquilo (C₂₋₃);
- cicloalquilo (C₃₋₈); en el que el grupo cicloalquilo (C₃₋₈) opcionalmente contiene un átomo de oxígeno anular, en el que el cicloalquilo (C₃₋₈) está no sustituido, o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), flúor, hidroxilo-metilo e hidroxilo;
- 20 • un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo o un grupo indanilo, cuyos grupos están unidos al resto de la molécula a través de un átomo de carbono que es parte del anillo no aromático;

y **R²** representa hidrógeno, metilo o etilo; o

25 **R¹** y **R²** junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos representan un anillo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina o azepano, en los que dichos anillos están independientemente no sustituidos, o mono- o di-sustituidos, en los que los sustituyentes están independientemente seleccionados a partir del grupo que consiste en flúor y metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que **R⁴** representa hidrógeno o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que

- **R^{5a}** representa hidrógeno, metilo o flúor; **R^{5b}** representa hidrógeno; y **p** representa el número entero 1; o
- **R^{5a}** representa hidrógeno; **R^{5b}** representa metilo; y **p** representa el número entero 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que **R^{5a}** representa hidrógeno, metilo o flúor; **R^{5b}** representa hidrógeno y **p** representa el número entero 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado a partir del grupo que que consiste en:

- 40 Ciclopentilamida del ácido 1-(5-Benzoilamino-2-cloro-bencil)-piperidin-4-carboxílico;
- [4-cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-Fluoro-piridin-2-carboxílico;
- terc*-butilamida del ácido 1-[3-(4-Fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
- [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- [3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- [3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 45 5-Cloro-N-[4-cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida;
- N-[4-Cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-trifluorometil-nicotinamida;
- [3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico;
- Isopropilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
- [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico;
- terc*-butilamida del ácido 1-{3-[(2,2,3,3-Tetrametil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
- 50 *terc*-butilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
- Ciclopentilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
- [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;
- Ciclopentilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
- [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinolina-2-carboxílico;
- 55 Ciclopentilamida del ácido 1-[2-(4-cloro-5-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;

Ciclobutilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-(2-metil-2-fenil-propionilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-metil-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 5 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2-Cloro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 [4-cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 5-Cloro-N-[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida;
 Dietilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 10 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-cloro-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[(1-fenil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
terc-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,6-dicloro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 3-bromo-piridin-2-carboxílico;
 15 *terc*-butilamida del ácido 1-{5-(4-fluoro-benzoilamino)-2-metil-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-1-oxi-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-propilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[2-(4-Cloro-fenil)-2-metil-propionilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 [4-cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinolina 3-carboxílico;
 20 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 3-metil-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[(Biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trieno-7-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 N-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-trifluorometil-nicotinamida;
 [2-cloro-5-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido pirimidin-4-carboxílico;
 25 {3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico;
 Ciclopropilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [4-cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 [5-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metil-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 30 *terc*-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
 6-Cloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-4-carboxílico;
 35 *terc*-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2-Cloro-3,6-difluoro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 (4,4-difluoro-ciclohexil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 40 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido pirazina-2-carboxílico;
 N-[4-Cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido [1,6]naftiridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-(3-[(1-(2,4-Dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencil)-piperidin-4-carboxílico
 [3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico;
 45 *terc*-butilamida del ácido 1-(3-[(1-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencil)-piperidin-4-carboxílico
 Isobutil-metil amida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,4-difluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinolina-3-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,5-dimetil-tiazol-4-il)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 50 *terc*-butilamida del ácido 1-{3-[(indano-1-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido pirimidina-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-trifluorometil-nicotinamida;
 [3-(4-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-(2-Indan-2-il-acetilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 55 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-etil-nicotinamida;
 [3-(4-isobutilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-fluoro-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,5-difluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-metoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 60 *terc*-butilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-4-metil-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-ciclopropil-nicotinamida;
 N-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,6-dicloro-3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 {3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 65 N-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-metil-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-3-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;

- [3-(4-ciclopropilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico;
 Metilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 5 *terc*-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,3-dicloro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-(3-benzoilamino-bencil)-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinolina-6-carboxílico;
 N-[3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-5-metil-nicotinamida;
terc-butilamida del ácido 1-[5-(4-fluoro-benzoilamino)-tiofen-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-metoxi-nicotinamida;
 10 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinoxalina-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[2-(2-Cloro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-1-oxi-piridin-2-carboxílico;
 {3-[4-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 15 *terc*-butilamida del ácido 1-[3-(2-fenil-propionilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,3-dicloro-6-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 20 Ciclopropilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinolina-3-carboxílico;
 {3-[4-(4-metil-ciclohexilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 [4-cloro-3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido quinolina 3-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(benzofuran-3-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 25 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-cloro-5-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-(3-fenilacetilamino-bencil)-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-fluoro-5-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-etil-nicotinamida;
 Ciclopentilmetil amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 30 [5-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,3-dicloro-6-fluoro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-metil-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-etilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[2-(2-metoxi-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 35 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2,4-dimetil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[4-(4-fluoro-benzoilamino)-tiofen-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-metoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-(3-((4-(ciclopentilcarbamoil)piperidin-1-il)dimetil)fenil)-5-metilnicotinamida;
 40 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(tiofeno-3-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-fluoro-4-metoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-4-metoxi-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-metilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,4-dicloro-5-fluoro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 45 *terc*-butilamida del ácido 1-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido piridazina-3-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 50 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-etil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 7-cloro-quinolina-3-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2,4-dicloro-fenil)-acetilamino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 N-(3-((4-(ciclohexilcarbamoil)piperidin-1-il)dimetil)fenil)-5-metilnicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-fluoro-5-metoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 55 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(1H-Pirrol-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-trifluorometoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-ciclopropil-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2,3-difluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 60 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[4-(2-Fluoro-etil)-benzoilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 (1-hidroximetil-ciclopentil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(7-Cloro-2,3-dihidro-benzofuran-4-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 (2-metoxi-etil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 65 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-2-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(((1S*,2S*)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-amino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico

- Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-2-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-trifluorometil-nicotinamida;
 {3-[4-(3-metil-butilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 5 Ciclohexilamida del ácido 1-[4-Cloro-3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[[1S,2R,4R)-Biciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico
 10 5,6-dicloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2,4-dicloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 (2S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 {3-[4-(2,2-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 15 {3-[4-(2-metoxi-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-[(2,3-dihidro-benzofuran-3-carbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico
 Sec-butilamida del ácido (S)-1-[3-[(6-Trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-bencil]-azepano-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-fluoro-4-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 {3-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 20 5-Cloro-N-[3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-nicotinamida;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[(naftaleno-2-carbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico
 N-[3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-5-trifluorometil-nicotinamida;
 25 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-fluoro-5-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-2-metoxi-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridina-4-carboxílico;
 N-[5-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metil-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 5-metil-N-[3-[4-(metil-propil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-nicotinamida;
 30 5-metil-N-[3-[4-(piperidin-1-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-nicotinamida;
terc-butilamida del ácido 1-[3-[2-(2-Cloro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-[(2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-fluoro-5-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,4-dimetil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 35 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-cloro-4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[5-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 [3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[(Isoxazolo-5-carbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-2-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 40 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-1-oxi-piridin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-(3-fenilacetilamino-bencil)-piperidin-4-carboxílico;
 {3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[(tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-trifluorometil-nicotinamida;
 45 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-fluoro-nicotinamida;
 {3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil]-amida del ácido 6-metil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-[2-(4-Cloro-fenil)-propionilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2,5-dimetil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metoxi-nicotinamida;
 50 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-ciano-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-[4-(1-etil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 N-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-fluoro-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-fenil]-etil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2,5-dicloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 55 N-[3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-fluoro-4-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 2-Cloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-metoxi-isonicotinamida;
 {3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 60 indan-2-ilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-ciclohexil-acetilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclopentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metoxi-nicotinamida;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2-metoxi-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[2-(3-Cloro-fenil)-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 65 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-3-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-pentafluoroetilo-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;

- N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2-metil-isonicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(ciclohexanocarbonil-amino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,5-dimetoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-[4-(2,2-dimetil-pirrolidin-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 5 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(cicloheptanocarbonilo-amino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-fenil]-etil}-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[(6-Trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metoxi-nicotinamida;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4,6-dimetil-piridin-2-carboxílico;
 10 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-fluoro-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-isopropil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 {3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido piridin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-ciano-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 15 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 2,6-dicloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida;
 N-[3-(4-isopropilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
terc-butilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-5-metil-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(1H-imidazol-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
 20 N-[3-(4-ciclobutilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 N-[5-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-tiofen-3-il]-5-metil-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-fluoro-2-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 (Tetrahidro-piran-4-il)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 25 Ciclohexilamida del ácido 1-{4-cloro-3-[(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 [1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1-oxi-piridin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[4-Cloro-3-(4-metoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 {3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
 30 Ciclohexilamida del ácido 1-(1-{3-[(5-isobutil-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-amino]-fenil}-etil)-piperidin-4-
 carboxílico
 {3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido 2-metil-pirimidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-metoxi-3-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 (1-ciano-ciclopropil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 2,3-dihidro-1H-indol-3-carboxílico;
 35 [3-(4-pentilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 2-metoxi-bencilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 2,6-dicloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-fluoro-nicotinamida;
 N-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 [3-(4-ciclopropilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 4-cloro-piridin-2-carboxílico;
 40 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-metoxi-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 2-cloro-bencilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[2-(3-metoxi-fenil)-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-(2-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 45 {3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido pirazina-2-carboxílico;
 5-Fluoro-N-[3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-nicotinamida;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(5-metil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-fenil-propionilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 50 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-(4-fluoro-benzoilamino)-2-metil-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[5-(4-fluoro-benzoilamino)-2-metoxi-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-[4-(azepano-1-carbonil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 (1,1-dimetil-propil)-amida del ácido 1-{3-[(6-Trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico;
 N-[3-[4-(isobutil-metil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-5-metoxi-nicotinamida;
 55 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-metil-nicotinamida;
 (Piridin-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-[4-(ciclopropilmetil-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-piridin-2-il-acetilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 60 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,5-dimetil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 indan-1-ilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,5-dicloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 {3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil}-amida del ácido pirimidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[1-(3-metil-benzoilamino-fenil)-etil]-piperidin-4-carboxílico;
 65 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 2-dimetilamino-6-metil-piridin-4-carboxílico;

- Ciclohexilamida del ácido 1-[2-(4-fluoro-benzoilamino)-piridin-4-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,3-dimetil-butirilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(ciclobutanocarbonil-amino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{1-[3-(4-metoxi-benzoilamino)-fenil]-etil}-piperidin-4-carboxílico;
 5 Ciclohexilamida del ácido 1-{4-cloro-3-[(2-fenil-ciclopropanocarbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-5-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-(1-[3-[2-(3-trifluorometil-fenil)-acetilamino]-fenil]-etil)-piperidin-4-carboxílico;
 {3-[4-(1-hidroximetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 5-metil-N-[3-[4-(2-metil-pirrolidin-1-carbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-nicotinamida;
 10 N-[3-[4-(4,4-difluoro-ciclohexilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-5-metil-nicotinamida;
terc-butilamida del ácido 1-{4-[2-(2-Cloro-fenil)-acetilamino]-tiofen-2-ilmetil}-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[4-(4-cloro-benzoilamino)-piridin-2-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(3-ciclopentilcarbamoil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 N-[3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 15 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(ciclopentanocarbonil-amino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [6-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-pirimidin-4-il]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 (Tiazol-2-ilmetil)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-[1-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-il)-etil]-fenil]-2-metil-isonicotinamida;
 20 Sec-butilamida del ácido 1-{3-[(5-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(5-*terc*-butil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-[2-(4-Cloro-fenil)-acetilamino]-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-*terc*-butil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-cloro-2-metil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 25 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1H-indazol-3-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3-metil-2-fenil-butirilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2-indan-2-il-acetilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2,6-difluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-5-metil-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 30 Ciclopropil amida del ácido 1-{3-[(6-Trifluorometil-piridin-2-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[5-(4-cloro-benzoilamino)-piridin-3-ilmetil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido pirimidina-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{1-[3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-etil}-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido isoquinolina-1-carboxílico;
 35 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-pirrolidin-1-il-piridin-2-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(4-isobutil-5-metil-tiofeno-2-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-dimetilamino-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-isonicotinamida;
 40 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(2,3-dimetil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 2-Cloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-6-metil-nicotinamida;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-2-ciclopentil-6-metil-isonicotinamida;
terc-butilamida del ácido 1-{5-[2-(2-Cloro-fenil)-acetilamino]-tiofen-3-ilmetil}-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1H-indol-3-carboxílico;
 45 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(4-isobutil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-[3-(3,5-Bis-trifluorometil-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 2-Cloro-N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-nicotinamida;
 N-[4-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-tiofen-2-il]-5-metil-nicotinamida;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridina-2-carboxílico;
 50 Bencilamida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 Ciclohexilamida del ácido 1-{3-[(naftaleno-1-carbonil)-amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico
 Ciclohexilmetil amida del ácido 1-[3-(4-cloro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 N-[3-(4-ciclohexilcarbamoil-4-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 N-[3-(4-ciclopropilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-fluoro-nicotinamida;
 N-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-metoxi-fenil]-5-metil-nicotinamida; y
 55 *terc*-butilamida del ácido 1-{3-[(5-metil-piridin-3-carbonil)-amino]-bencil}-azepano-4-carboxílico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado a partir del grupo que consiste en:

- [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-amino-piridin-2-carboxílico;
 {3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 5-cloro-1-oxi-piridin-2-carboxílico;
 60 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-1-oxi-piridin-2-carboxílico;
 {3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-1-oxi-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-fluoro-piridin-2-carboxílico;
 [3-((2R,4R)-4-ciclohexilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-

- carboxílico;
 [3-((2S,4S)-4-ciclohexilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 5 N-[3-((2S*,4S*)-4-ciclohexilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 N-[3-((2S*,4S*)-4-*terc*-butilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
 [3-((2S*,4S*)-4-*terc*-butilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 10 [3-((2S*,4S*)-4-ciclohexilcarbamoil-2-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-acetilamino]-bencil}-pirrolidin-3-carboxílico;
 N-[3-(3-*terc*-butilcarbamoil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-5-metil-nicotinamida;
- 15 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido benzotiazol-6-carboxílico;
 Metil éster del ácido 5-[3-(4-Ciclohexilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-nicotínico;
 Metil éster del ácido 5-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenilcarbamoil]-nicotínico;
- 20 1-Oxi-[3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 {3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1-oxi-5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 25 {3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 1-oxi-6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 1-oxi-6-oxi-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 6-bromo-piridin-2-carboxílico;
- 30 {3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-3-fluoro-piridin-2-carboxílico;
 {3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-fluoro-piridin-2-carboxílico;
- 35 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico;
 {3-[4-(1,1-dimetil-propilcarbamoil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-amida del ácido 5-cloro-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-{3-[(E)-(3-fenil-acriloil)amino]-bencil}-piperidin-4-carboxílico;
- 40 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-amida del ácido benzo[1,2,3]tiadiazol-5-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[3-((E)-But-2-enoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
- 45 *terc*-butilamida del ácido 1-[2-etil-5-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
 [3-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-4-etil-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
terc-butilamida del ácido 1-[4-etil-3-(4-fluoro-benzoilamino)-bencil]-piperidin-4-carboxílico;
- N-[5-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-etil-fenil]-5-metil-nicotinamida; y
 [5-(4-*terc*-butilcarbamoil-piperidin-1-ilmetil)-2-etil-fenil]-amida del ácido 6-trifluorometil-piridin-2-carboxílico;
- 35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.
- 40 13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, rechazos de trasplantes y fibrosis.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.
- 45 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, rechazos de trasplantes y fibrosis.
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de las enfermedades seleccionadas a partir del grupo que consiste en cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, rechazos de trasplantes y fibrosis.