

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 000**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2010 E 13002079 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019 EP 2626072**

54 Título: **Derivados de piperidina y piperazina como inhibidores de autotaxina**

30 Prioridad:

02.04.2009 EP 09004856

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

23.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHIEMANN, KAI;
SCHULTZ, MELANIE y
STAEHLE, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 775 000 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 piperidina y piperazina como inhibidores de autotaxina

Campo técnico

La presente invención se refiere a derivados de piperidina y piperazina como inhibidores de la autotaxina y el uso de estos compuestos para el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas, que están causadas, mediadas y/o se propagan por un aumento en los niveles de ácido lisofosfatídico y/o la activación de la autotaxina, especialmente en diferentes cánceres.

Técnica previa

La autotaxina (ATX) es la enzima aparentemente responsable del aumento de los niveles de ácido lisofosfatídico (LPA) en la ascitis y el plasma de pacientes con cáncer de ovario (Xu y cols., *Clinical Cancer Research* 1995, 1: 1223; Xu y cols., *Biochem. J.* 1995, 309: 933) ya que es la encargada de transformar la lisofosfatidilcolina (LPC) en LPA (Tokumura y cols., *J. Biol. Chem.* 2002, 277: 39436; Umezū-Gozo y cols., *J. Biol. Chem.* 2002, 158: 227).

El LPA es un mediador lipídico intracelular que interviene en múltiples procesos biológicos y bioquímicos, como la contracción del músculo liso, la agregación de plaquetas y la apoptosis (Tigyi y cols., *Prog. Lipid Res.* 2003, 42: 498; Mills y cols., *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3: 582; Lynch y cols. *Prost. Lipid Med.* 2001, 64: 33). Adicionalmente, el LPA se encuentra en concentraciones elevadas en el plasma y en el líquido ascítico de pacientes con cáncer de ovario en fase inicial y terminal.

Se ha comprobado que el LPA promueve la proliferación de las células tumorales, así como su supervivencia, migración e invasión de tejidos adyacentes, lo que puede dar lugar a la formación de metástasis (Xu y cols., *Clinical Cancer Research* 1995, 1: 1223; Xu y cols., *Biochem. J.* 1995, 309: 933). Estos procesos biológicos y biopatológicos se inician a través de la activación de los receptores acoplados a proteína G por el LPA (Contos y cols., *Mol. Pharm.* 2000, 58: 1188).

El aumento de los niveles de LPA y la alteración de la expresión del receptor y de las respuestas a LPA pueden contribuir al inicio, progresión o desenlace del cáncer de ovario. Adicionalmente, también es posible que el LPA esté implicado en cánceres de próstata, mama, melanoma, cabeza y cuello, intestino y tiroides.

Por todos estos motivos es deseable reducir el nivel de LPA durante el curso del tratamiento de los pacientes con tumores. Esto puede conseguirse mediante la inhibición de enzimas que están implicadas en la biosíntesis del LPA, como la ATX (Sano y cols., *J. Biol. Chem.* 2002, 277: 21197; Aoki y cols., *J. Biol. Chem.* 2003, 277: 48737).

La ATX pertenece a la familia de las nucleótido pirofosfatasa y fosfodiesterasas (Goding y cols., *Immunol. Rev.* 1998, 161: 11). Esto representa un punto de inicio importante para la terapia antitumoral (Mills y cols. *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3: 582; Goto y cols. *J. Cell. Biochem.* 2004, 92: 1115), ya que se expresa de forma creciente en tumores y lleva a cabo la proliferación de las células tumorales y la invasión en los tejidos adyacentes pudiendo llevar ambas a la formación de metástasis (Nam y cols. 2000, *Oncogene*, Vol. 19 página 241). Además, en el transcurso de la angiogénesis, la ATX junto con otros factores antiangiogénicos provoca la formación de vasos sanguíneos (Nam y cols. *Cancer Res.* 2001, 61: 6938). La angiogénesis es un proceso importante durante el crecimiento tumoral ya que asegura el suministro de nutrientes al tumor. Por tanto, la inhibición de la angiogénesis es un punto inicial importante del cáncer y el tratamiento tumoral, mediante la cual el tumor se verá privado de alimento (Folkman, *Nature Reviews Drug Discovery* 2007, 6: 273-286).

Los estudios de mutagénesis sugieren una función esencial del dominio fosfodiesterasa (PDE) de la ATX para la generación de LPA. Puesto que este dominio PDE en particular comparte una pequeña homología con otras PDE conocidas, se considera que puede ser susceptible a nuevas entidades químicas.

No se prevén efectos adversos graves para la inhibición de ATX ya que el LPA implicado en la curación de heridas en este contexto se produce por cualquier otra vía.

Puesto que la ATX es una diana relativamente novedosa, la cantidad de datos preclínicos sobre la producción de proteínas, en ensayos *in vitro* e *in vivo*, es bastante limitada. No se han descrito modelos celulares dependientes de diana, aunque el LPA en sí es un excelente biomarcador para hacer un seguimiento de la inhibición de la ATX *in vitro* e *in vivo*. No se dispone de información estructural ni de compuestos de referencia.

Los compuestos capaces de inhibir la ATX se describen en Peng y cols. (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2007, 17: 1634-1640). En este artículo se describen compuestos que representan análogos lipídicos que, estructuralmente, no comparten similitudes con los compuestos de la presente invención.

Otros documentos previos en la técnica son los siguientes:

En el documento WO 2002/102380 se describen carbociclos y heterociclos monocíclicos o bicíclicos como inhibidores del factor Xa. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

5 El documento WO 2003/097615 está dirigido al tratamiento de enfermedades fibroproliferativas, como la neuropatía diabética, que supone la identificación de una molécula pequeña no peptídica que se une selectivamente a un receptor quinasa del factor de crecimiento transformante beta y la administración de la molécula a personas. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

10 El documento US 2003/0139431 se refiere al uso de derivados de quinazolina y quinolina-guanidina para el tratamiento de la incontinencia urinaria, dolor, trastornos de la memoria, enfermedades endocrinas, comportamiento psicótico, diabetes, hipertensión y trastornos gastrointestinales. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

15 En el documento WO 2004/099192 se describen ácidos carboxílicos heterociclos sustituidos que se pueden usar en el tratamiento de trastornos metabólicos. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

El documento WO 2005/003100 aborda el uso de derivados de quinazolina para el tratamiento de las enfermedades mediadas por el inhibidor de la tubulina, como el cáncer, enfermedades autoinmunes, síndrome linfoproliferativo autoinmune, inflamación e infecciones víricas. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

20 En el documento WO 2006/062972 se describen compuestos heterocíclicos que funcionan como inhibidores selectivos de enzimas serina proteasas de la cascada de coagulación y pueden usarse para el tratamiento de los trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable y síndrome coronario agudo. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

25 El documento WO 2006/072828 va dirigido a compuestos quinolina heteroaromáticos que sirven como inhibidores de PDE, en especial, inhibidores de PDE10. Estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, como trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos del movimiento, trastornos del estado de ánimo y trastornos neurodegenerativos. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

30 En el documento WO 2006/074147 se describe la 4-arilamino-quinazolina como activador de la cascada de la caspasa 3 que pueden usarse para el tratamiento del cáncer, enfermedades autoinmunes, síndrome linfoproliferativo autoinmune, hiperplasia de células sinoviales, inflamación e infecciones víricas. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

35 El documento WO 2006/108107 trata de derivados de diarilamina que son moduladores del receptor nuclear de hormonas esteroideas y pueden usarse para el tratamiento de la hipopotasemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, aterosclerosis y obesidad. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

40 El documento WO 2007/030582 se refiere a compuestos alquilamina como inhibidores de la función del canal de potasio 1 que son útiles para el tratamiento de arritmia, fibrilación auricular, aleteo auricular, arritmias supraventriculares, trastornos digestivos, esofagitis y asma. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

45 En el documento WO 2007/076034 se describen compuestos areno bicíclicos fusionados que funcionan como inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis C y pueden usarse para el tratamiento de la hepatitis C o de otras infecciones víricas. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

50 En el documento WO 2007/110868 se describen nuevos compuestos heterocíclicos que muestran una actividad antagonista de los receptores de dopamina, preferiblemente del receptor D4, y/o una actividad inhibidora de PDE5. Estos compuestos pueden usarse para el tratamiento de la disminución de la libido, trastornos del orgasmo y disfunción eréctil. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

55 El documento WO 2008/060621 está dirigido a aminopirrolidinas como antagonistas de receptores de quimioquinas. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

60 El documento WO 2008/091580 se refiere a amidas fungicidas y métodos para el control de enfermedades de plantas causadas por un patógeno fúngico. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

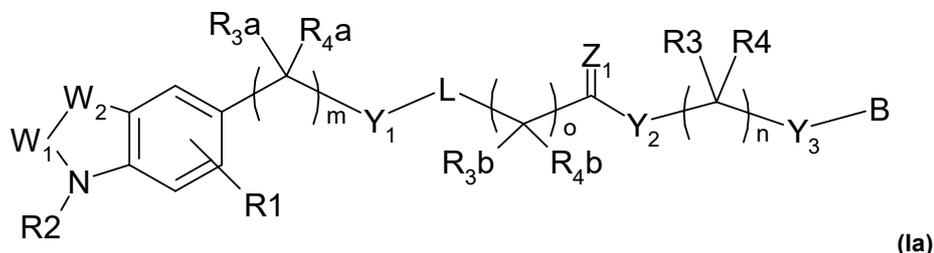
La cita de cualquier referencia en esta solicitud no supone la admisión de que esta referencia es la técnica previa relevante a esta solicitud.

65 Descripción de la invención

La presente invención tiene el objeto de proporcionar nuevos inhibidores de la autotaxina.

El objeto de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente en un aspecto proporcionando compuestos según la fórmula (Ia)

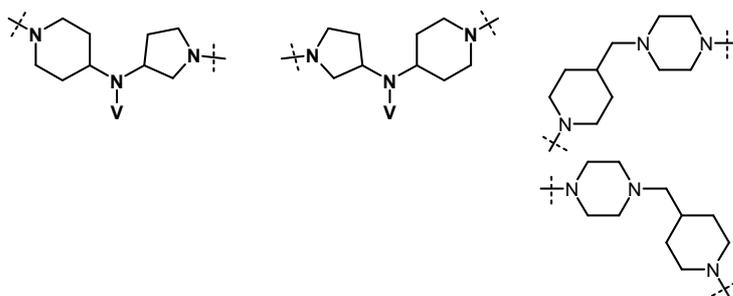
5



donde:

- 10 W_1, W_2 juntos forman independientemente «-N=N-, -C(O)-O-, -C(O)-S-, -C(S)-N(R5a)-, -N=C[N(R8)(R9)]-»;
 Y_1 es «-C(O)-»;
 Y_2 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(R12)(R13)-»;
 Y_3 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-O-, -C(O)-, enlace sencillo»;
 Z_1 es «O»;
 L se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:

15



- 20 B se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «arilo, heteroarilo», donde el «arilo, heteroarilo» puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por: «(i) hidrógeno, alquilo, alquilo (C_9-C_{30}), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -SF₃, -N₃, -NH₂, -NHX1, -NX2X3, -NO₂, -OH, =O, -OCF₃, -SCF₃, -OCHF₂, -SCHF₂, -SH, -O-SO₃H, -OP(O)(OH)₂, -CHO, -COOH, -C(O)NH₂, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -C(O)-X4, -C(O)O-X5, -C(O)NH-X6, -C(O)NX7X8, -O-X9, -O(-X10-O)_a-H (a = 1, 2, 3, 4, 5), -O(-X11-O)_b-X12 (b = 1, 2, 3, 4, 5), -OC(O)-X13, -OC(O)-O-X14, -OC(O)-NHX15, -O-C(O)-NX16X17, -OP(O)(OX18)(OX19), -OSi(X20)(X21)(X22), -OS(O₂)-X23, -NHC(O)-NH₂, -NHC(O)-X24, -NX25C(O)-X26, -NH-C(O)-O-X27, -NH-C(O)-NH-X28, -NH-C(O)-NX29X30, -NX31-C(O)-O-X32, -NX33-C(O)-NH-X34, -NX35-C(O)-NX36X37, -NHS(O₂)-X38, -NX39S(O₂)-X40, -S-X41, -S(O)-X42, -S(O₂)-X43, -S(O₂)NH-X44, -S(O₂)NX45X46, -S(O₂)O-X47, -P(O)(OX48)(OX49), -Si(X50)(X51)(X52), -C(NH)-NH₂, -C(NX53)-NH₂, -C(NH)-NHX54, -C(NH)-NX55X56, -C(NX57)-NHX58, -C(NX59)-NX60X61, -NH-C(O)-NH-O-X62, -NH-C(O)-NX63-O-X64, -NX65-C(O)-NX66-O-X67, -N(-C(O)-NH-O-X68)₂, -N(-C(O)-NX69-O-X70)₂, -N(-C(O)-NH-O-X71)(-C(O)-NX72-O-X73), -C(S)-X74, -C(S)-O-X75, -C(S)-NH-X76, -C(S)-NX77X78, -C(O)-NH-O-X79, -C(O)-NX80-O-X81, -C(S)-NH-O-X82, -C(S)-NX83-O-X84, -C(O)-NH-NH-X85, -C(O)-NH-NX86X87, -C(O)-NX88-NX89X90, -C(S)-NH-NH-X91, -C(S)-NH-NX92X93, -C(S)-NX94-NX95X96, -C(O)-C(O)-O-X97, -C(O)-C(O)-NH₂, -C(O)-C(O)-NHX98, -C(O)-C(O)-NX99X100, -C(S)-C(O)-O-X101, -C(O)-C(S)-O-X102, -C(S)-C(S)-O-X103, -C(S)-C(O)-NH₂, -C(S)-C(O)-NHX104, -C(S)-C(O)-NX105X106, -C(S)-C(S)-NH₂, -C(S)-C(S)-NHX107, -C(S)-C(S)-NX108X109, -C(O)-C(S)-NH₂, -C(O)-C(S)-NHX110, -C(O)-C(S)-NX111X112»;

- 35 donde X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X8, X9, X10, X11, X12, X13, X14, X15, X16, X17, X18, X19, X20, X21, X22, X23, X24, X25, X26, X27, X28, X29, X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39, X40, X41, X42, X43, X44, X45, X46, X47, X48, X49, X50, X51, X52, X53, X54, X55, X56, X57, X58, X59, X60, X61, X62, X63, X64, X65, X66, X67, X68, X69, X70, X71, X72, X73, X74, X75, X76, X77, X78, X79, X80, X81, X82, X83, X84, X85, X86, X87, X88, X89, X90, X91, X92, X93, X94, X95, X96, X97, X98, X99, X100, X101, X102, X103, X104, X105, X106, X107, X108, X109, X110, X111 y X112 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C_9-C_{30}), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo» y donde alternativamente X7, X8 y/o X16, X17 y/o X29, X30 y/o X36, X37 y/o X45, X46 y/o X55, X56 y/o X60, X61 y/o X77, X78 y/o X86, X87 y/o X89, X90 y/o X92, X93 y/o X95, X96 y/o X99, X100 y/o X105, X106 y/o X108, X109 y/o X111, X112, respectivamente, juntos también pueden formar un «heterociclilo»; donde, opcionalmente, los
- 40
- 45

sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente entre sí con uno o más sustituyentes V idénticos o diferentes;

R1, R2, R3, R4, R5a, R6, R8, R9, R12, R13 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «V»;

5 V se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por: «(i) hidrógeno, alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -SF₃, -N₃, -NH₂, -NHA1, -NA2A3, -NO₂, -OH, =O, -OCF₃, -SCF₃, -OCHF₂, -SCHF₂, -SH, -O-SO₃H, -OP(O)(OH)₂, -CHO, -COOH, -C(O)NH₂, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -C(O)-A4, -C(O)O-A5, -C(O)NH-A6, -C(O)NA7A8, -O-A9, -O(-A10-O)_a-H (a = 1, 2, 3, 4, 5), -O(-A11-O)_b-A12 (b = 1, 2, 3, 4, 5), -OC(O)-A13, -OC(O)-O-A14, -OC(O)-NHA15, -O-C(O)-NA16A17, -OP(O)(OA18)(OA19), -OSi(A20)(A21)(A22), -OS(O₂)-A23, -NHC(O)-NH₂, -NHC(O)-A24, -NA25C(O)-A26, -NH-C(O)-O-A27, -NH-C(O)-NH-A28, -NH-C(O)-NA29A30, -NA31-C(O)-O-A32, -NA33-C(O)-NH-A34, -NA35-C(O)-NA36A37, -NHS(O₂)-A38, -NA39S(O₂)-A40, -S-A41, -S(O)-A42, -S(O₂)-A43, -S(O₂)NH-A44, -S(O₂)NA45A46, -S(O₂)O-A47, -P(O)(OA48)(OA49), -Si(A50)(A51)(A52), -C(NH)-NH₂, -C(NA53)-NH₂, -C(NH)-NHA54, -C(NH)-NA55A56, -C(NA57)-NHA58, -C(NA59)-NA60A61, -NH-C(O)-NH-O-A62, -NH-C(O)-NA63-O-A64, -NA65-C(O)-NA66-O-A67, -N(-C(O)-NH-O-A68)₂, -N(-C(O)-NA69-O-A70)₂, -N(-C(O)-NH-O-A71)(-C(O)-NA72-O-A73), -C(S)-A74, -C(S)-O-A75, -C(S)-NH-A76, -C(S)-NA77A78, -C(O)-NH-O-A79, -C(O)-NA80-O-A81, -C(S)-NH-O-A82, -C(S)-NA83-O-A84, -C(O)-NH-NH-A85, -C(O)-NH-NA86A87, -C(O)-NA88-NA89A90, -C(S)-NH-NH-A91, -C(S)-NH-NA92A93, -C(S)-NA94-NA95A96, -C(O)-C(O)-O-A97, -C(O)-C(O)-NH₂, -C(O)-C(O)-NHA98, -C(O)-C(O)-NA99A100, -C(S)-C(O)-O-A101, -C(O)-C(S)-O-A102, -C(S)-C(S)-O-A103, -C(S)-C(O)-NH₂, -C(S)-C(O)-NHA104, -C(S)-C(O)-NA105A106, -C(S)-C(S)-NH₂, -C(S)-C(S)-NHA107, -C(S)-C(S)-NA108A109, -C(O)-C(S)-NH₂, -C(O)-C(S)-NHA110, -C(O)-C(S)-NA111A112»;

25 donde A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A56, A57, A58, A59, A60, A61, A62, A63, A64, A65, A66, A67, A68, A69, A70, A71, A72, A73, A74, A75, A76, A77, A78, A79, A80, A81, A82, A83, A84, A85, A86, A87, A88, A89, A90, A91, A92, A93, A94, A95, A96, A97, A98, A99, A100, A101, A102, A103, A104, A105, A106, A107, A108, A109, A110, A111 y A112 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo» y donde alternativamente A7, A8 y/o A16, A17 y/o A29, A30 y/o A36, A37 y/o A45, A46 y/o A55, A56 y/o A60, A61 y/o A77, A78 y/o A86, A87 y/o A89, A90 y/o A92, A93 y/o A95, A96 y/o A99, A100 y/o A105, A106 y/o A108, A109 y/o A111, A112, respectivamente, juntos también pueden formar un «heterociclilo»;

35 donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente entre sí con uno o más sustituyentes V idénticos o diferentes;

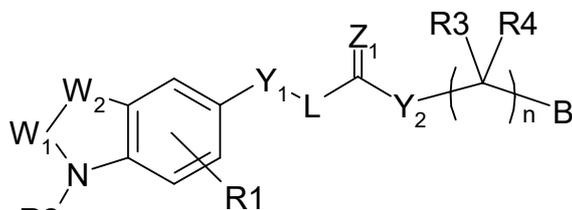
m es 0;

40 n es independientemente 0, 1, 2 o 3;

o es 0;

45 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

El objeto de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente en un aspecto proporcionando compuestos según la fórmula (Ib)



50 (Ib)

donde:

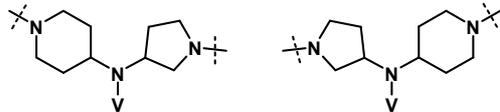
55 W₁, W₂ juntos forman independientemente «-N=N-, -C(O)-O-, -C(O)-S-, -N=C[N(R8)(R9)]-»;

Y₁ es «-C(O)-»;

Y₂ se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(R12)(R13)-, -O-»;

Z₁ se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «O»;

L se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:



5 B se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «arilo, heteroarilo», donde el «arilo, heteroarilo» puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por: «(i) hidrógeno, alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃»;

10 R1, R2, R3, R4, R8, R9, R12, R13 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «V»;

V se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por: «(i) hidrógeno, alquilo»;

n es independientemente 0, 1, 2 o 3;

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

15 En una realización adicional preferida, se proporcionan compuestos según las fórmulas (Ia) y (Ib) como se define arriba y en las realizaciones preferidas anteriores, donde:

20 W₁, W₂ juntos forman independientemente «-N=N-»;

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

25 En una realización adicional preferida, se proporcionan compuestos según las fórmulas (Ia) y (Ib) como se define arriba y en las realizaciones preferidas anteriores, donde:

Y₁ se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(O)-»;

30 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

En una realización adicional preferida, se proporcionan compuestos según las fórmulas (Ia) y (Ib) como se define arriba y en las realizaciones preferidas anteriores, donde:

35 Z₁ es independientemente «O»;

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

40 En una realización adicional preferida, se proporcionan compuestos según las fórmulas (Ia) y (Ib) como se define arriba y en las realizaciones preferidas anteriores, donde:

45 B se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2,3-difluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,4-difluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3,5-bis-trifluorometil-fenilo, 3,5-dibromo-fenilo, 3,5-dicloro-4-fluoro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3-bromo-5-cloro-fenilo, 3-bromo-5-fluoro-fenilo, 3-cloro-4,5-difluoro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-5-fluoro-fenilo, 3-cloro-5-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-bromo-2,6-difluoro-fenilo, 4-bromo-2-fluoro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo»;

50 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

55 En una realización adicional preferida, se proporcionan compuestos según las fórmulas (Ia) y (Ib) como se define arriba y en las realizaciones preferidas anteriores, donde:

R1, R2, R3, R4, R12, R13 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «hidrógeno, alquilo, metilo, etilo, isopropilo» y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

60

En una realización adicional preferida, se proporcionan compuestos según las fórmulas (Ia) y (Ib) como se define arriba y en las realizaciones preferidas anteriores, donde:

5 V se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «hidrógeno, alquilo, metilo, etilo, isopropilo»;

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

10 En una realización adicional preferida, se proporcionan compuestos según las fórmulas (Ia) y (Ib) como se define arriba y en las realizaciones preferidas anteriores, donde:

m es 0;

n es independientemente 0, 1 o 2;

15 o es 0;

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

20 En una realización adicional preferida, se proporcionan compuestos según las fórmulas (Ia) y (Ib) como se define arriba y en las realizaciones preferidas anteriores, donde:

W₁, W₂ juntos forman independientemente «-N=N-»;

Y₁ se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «- C(O)-»;

25 Z₁ es independientemente «O»;

B se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2,3-difluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,4-difluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3,5-bis-trifluorometil-fenilo, 3,5-dibromo-fenilo, 3,5-dicloro-4-fluoro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3-bromo-5-cloro-fenilo, 3-bromo-5-fluoro-fenilo, 3-cloro-4,5-difluoro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-5-fluoro-fenilo, 3-cloro-5-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-bromo-2,6-difluoro-fenilo, 4-bromo-2-fluoro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo»;

30 R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₂, R₁₃ se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «hidrógeno, alquilo, metilo, etilo, isopropilo»;

V se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «hidrógeno, alquilo, metilo, etilo, isopropilo, halógeno»;

m es 0;

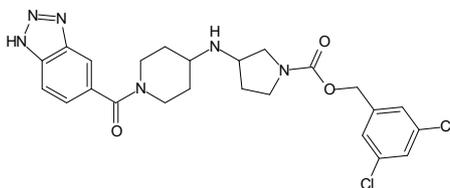
40 n es independientemente 0, 1 o 2;

o es 0;

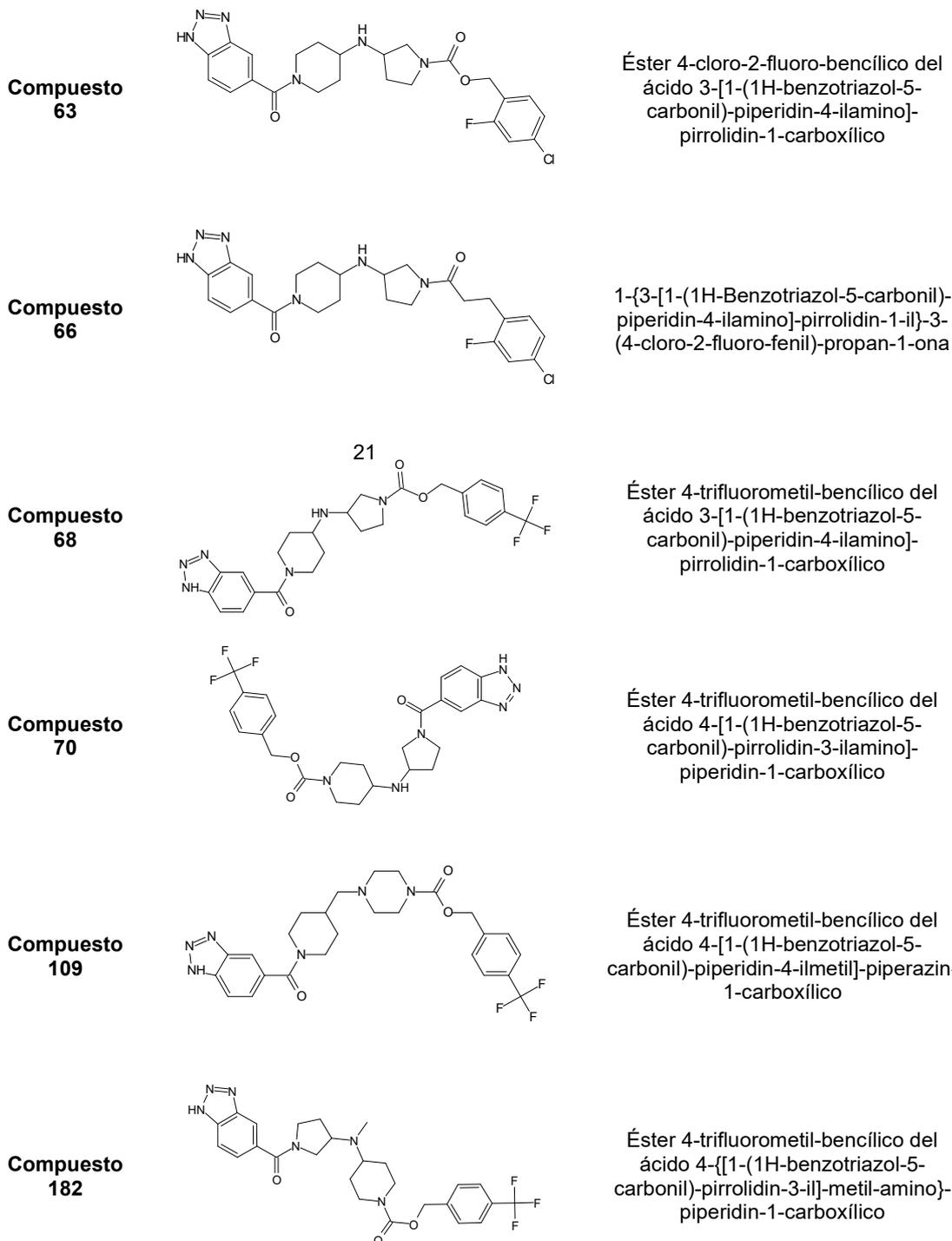
y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

45 En otro aspecto, el objeto de la invención se ha resuelto de forma sorprendente proporcionando un compuesto seleccionado a partir del grupo formado por:

**Compuesto
51**



Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido
3-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-
piperidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-
carboxílico



y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 Para evitar dudas, si el nombre químico y la estructura química de los compuestos mostrados anteriormente no se corresponden debido a un error, se considera que la estructura química define al compuesto sin ambigüedad alguna.

Todos los compuestos descritos genérica o explícitamente arriba, incluyendo subgrupos/realizaciones preferidas de las formulas (1a) y (1b) y los compuestos 51, 63, 66, 70, 109 y 182 descritos en este documento, se denominan a partir de ahora compuestos de la (presente) invención.

10

La nomenclatura utilizada en este documento para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención se basa, en general, en las normas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, especialmente, para compuestos orgánicos.

- 5 Los términos indicados para la explicación de los compuestos anteriores de la invención tienen siempre el siguiente significado, salvo que se indique otra cosa en la descripción o en las reivindicaciones:

El término «no sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente no presenta sustituyentes.

- 10 El término «sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene varios sustituyentes y se especifica una selección de diversos sustituyentes, estos sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí y no es necesario que sean idénticos.

- 15 Los términos «alquilo» o «A», así como otros grupos que tienen el prefijo «alc» o «alq», a los fines de esta invención hacen referencia a radicales de hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que pueden ser cadenas ramificadas o lineales y, preferiblemente, tienen de 1 a 8 átomos de carbono, es decir, alcanilos C₁-C₈, alquencilos C₂-C₈ y alquinilos C₂-C₈. Los alquencilos tienen al menos un doble enlace C-C y los alquinilos al menos un triple enlace C-C. Los alquinilos también pueden tener adicionalmente al menos un doble enlace C-C. Ejemplos de radicales alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, terc-pentilo, 2- o 3-metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo, etilenil (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, octadienilo, octadecenilo, octadec-9-enilo, icosenilo, icos-11-enilo, (Z)-icos-11-enilo, docosenilo, docos-13-enilo, (Z)-docos-13-enilo, etinilo, propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo. Es especialmente preferido el alquilo C₁-C₄. Un radical alquilo C₁-C₄ es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo.

- 25 El término «alquilo (C₉-C₃₀)» a los fines de esta invención se refiere a radicales de hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que pueden ser de cadena ramificada o lineal y tienen de 9 a 30 átomos de carbono, es decir, alcanilos C₉-C₃₀, alquencilos C₉-C₃₀ y alquinilos C₉-C₃₀. Los alquencilos C₉-C₃₀ tienen al menos un doble enlace C-C y los alquinilos C₉-C₃₀ al menos un triple enlace C-C. Los alquinilos C₉-C₃₀ también pueden tener adicionalmente al menos un doble enlace C-C. Ejemplos de radicales alquilo (C₉-C₃₀) adecuados son tetradecilo, hexadecilo, octadecilo, eicosanilo, cis-13-docosenil (erucilo), trans-13-dicosenil (brasidilo), cis-15-tetracosenilo (nervonilo) y trans-15-tetracosenilo.

- 35 El término «cicloalquilo» a los fines de esta invención se refiere a grupos/radicales de hidrocarburos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados, que tienen de 1 a 3 anillos que contienen de 3 a 20, preferiblemente de 3 a 12, más preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono. El radical cicloalquilo también puede ser parte de un sistema bi o policíclico, donde, por ejemplo, el radical cicloalquilo se fusiona con un radical arilo, heteroarilo o heterocíclico como se define en este documento mediante cualquier átomo del anillo posible y deseado. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier átomo del anillo posible del radical cicloalquilo. Ejemplos de radicales cicloalquilo adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclo-decilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclooctadienilo. Son especialmente preferidos el cicloalquilo C₃-C₉ y el cicloalquilo C₄-C₈. Un radical cicloalquilo C₄-C₈ es, por ejemplo, un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

- 45 El término «heterocíclico» a los fines de esta invención se refiere a un sistema mono o policíclico de 3 a 20, preferiblemente de 5 o 6 a 14 átomos del anillo que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, especialmente nitrógeno, oxígeno y/o azufre que son idénticos o diferentes. El sistema cíclico puede ser saturado, mono o poliinsaturado, aunque no puede ser aromático. En el caso de un sistema cíclico compuesto por al menos dos anillos, los anillos pueden estar fusionados, formando radicales espiro o conectados de otro modo. Estos radicales «heterocíclico» pueden estar unidos a través de cualquier átomo del anillo. El término «heterocíclico» también incluye sistemas en los que el heterociclo es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el heterociclo está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterocíclico» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical heterocíclico. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier átomo del anillo posible del radical heterocíclico. Son ejemplos de radicales «heterocíclico» adecuados pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperacínilo, oxapiperacínilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropirranilo, indolinilo, indolinilmetilo, imidazolidinilo y 2-azabicyclo[2.2.2]octanilo.

- 60 El término «arilo» a los fines de esta invención se refiere a un sistema de hidrocarburos aromáticos mono o policíclicos que tiene de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono. El término «arilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterocíclico» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical arilo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de

cualquier átomo del anillo posible del radical arilo. Son ejemplos adecuados de radicales «arilo» fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y antraceno, aunque del mismo modo indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El arilo más preferido es el fenilo.

5 El término «heteroarilo» a los fines de esta invención se refiere a un radical de hidrocarburo aromático mono o policíclico de 3 a 15, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 5, 6 o 7 átomos que comprende al menos 1, cuando es apropiado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. El número de átomos de nitrógeno es preferiblemente 0, 1, 2 o 3 y el de átomos de oxígeno y azufre es independientemente 0 o 1. El término «heteroarilo» también incluye sistemas en los
10 que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical heteroarilo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier átomo del anillo posible del radical heteroarilo. Son ejemplos de «heteroarilo» adecuados acridinilo, benzodioxinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, furanilo, furazanilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isobencilfuranilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tiofenilo, triazinilo y triazolilo.

A los fines de la presente invención, los términos «alquilcicloalquilo», «cicloalquilalquilo», «alquilheterociclilo», «heterociclilalquilo», «alquilarilo», «arilalquilo», «alquilheteroarilo» y «heteroarilalquilo» significa que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo son cada uno como se define anteriormente y el radical cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está unido a los compuestos de fórmula general a través de un radical alquilo, preferiblemente el radical alquilo C₁-C₈, más preferiblemente, el radical alquilo C₁-C₄.

El término «alquiloxi» o «alcoxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical alquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos metoxi, etoxi y n-propiloxi, propoxi e isopropoxi. Se prefiere el «alquiloxi C₁-C₄» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término «cicloalquiloxi» o «cicloalcoxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical cicloalquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplo ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Se prefiere el «cicloalquiloxi C₃-C₉» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término «heterocicliloxi» a los fines de esta invención se refiere a un radical heterociclilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirrolidiniloxi, tiapirrolidiniloxi, piperidiniloxi y piperacililoxi.

El término «ariloxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical arilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos feniloxi, 2-naftiloxi, 1-naftiloxi, bifeniloxi e indaniloxi. Se prefiere feniloxi.

El término «heteroariloxi» a los fines de esta invención se refiere a un radical heteroarilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión a los compuestos de fórmula general es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirroliloxi, tieniloxi, furiloxi, imidazoliloxi y tiazoliloxi.

El término «carbonilo» o «resto carbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo -C(O)-.

El término «alquilcarbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-C(O)-», donde el alquilo es como se define en este documento.

El término «alcoxicarbonilo» o «alquiloxicarbonilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-O-C(O)-», donde el alquilo es como se define en este documento.

El término «alcoxilalquilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-O-alquil-», donde el alquilo es como se define en este documento.

El término «haloalquilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo alquilo como se define en este documento que comprende al menos un sustituyente del átomo de carbono con al menos un halógeno como se define en este documento.

Los términos «halógeno», «átomo de halógeno», «sustituyente de halógeno» o «Hal» a los fines de esta invención se refieren a uno o, cuando sea pertinente, varios átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br), cloro (Cl) o yodo (I). Las

designaciones «dihalógeno», «trihalógeno» y «perhalógeno» se refieren respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente puede seleccionarse independientemente a partir del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo y yodo. «Halógeno» preferiblemente significa un átomo de flúor, cloro o bromo. El más preferido es el flúor cuando los halógenos son sustituyentes en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxi (p. ej., CF₃ y CF₃O).

5 El término «hidroxilo» o «hidroxi» significa un grupo OH.

10 El término «composición», como en composición farmacéutica, a los fines de este invención pretende abarcar un producto que comprende el o los componentes activos y el o los componentes inertes que constituye el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los componentes, o de la disociación de uno o más de los componentes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los componentes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición obtenida mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Los términos «administración de» y «administrar» un compuesto deben entenderse como proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que lo necesite.

20 Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, de hecho, el investigador o el médico están buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su

25 alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, bien como una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquier de los átomos de carbono. Por consiguiente, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier proporción de mezcla deseada de los estereoisómeros.

30 Así, por ejemplo, los compuestos de la invención, que tienen uno o más centros de quiralidad y que aparecen como mezclas de racematos o diastereómeros, pueden fraccionarse mediante métodos conocidos *per se* en sus isómeros ópticos puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede realizarse mediante separación en columna en fases quirales o no quirales o mediante la recristalización a partir de un solvente ópticamente activo opcional, con el uso de un ácido o base ópticamente activo o mediante la derivatización con un reactivo ópticamente activo, como por ejemplo, un alcohol ópticamente activo y la posterior eliminación del radical.

40 Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de doble enlace como isómeros E o Z «puros» o en forma de mezclas de estos isómeros de doble enlace.

45 Cuando sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de tautómeros, como tautómeros cetoenol.

Asimismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de cualquier profármaco deseado como, por ejemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos, ureas, amidas o fosfatos, en cuyo caso la forma que realmente es biológicamente activa se libera solo mediante el metabolismo.

50 En la técnica se conocen diversas formas de profármacos y se describen por ejemplo en:

(i) Wermuth CG y cols., capítulo 31: 671-696, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press 1996;

55 (ii) Bundgaard H, *Design of Prodrugs*, Elsevier 1985 y

(iii) Bundgaard H, Capítulo 5: 131-191, *A Textbook of Drug Design and Development*, Harwood Academic Publishers 1991.

60 Además es sabido que las sustancias químicas se convierten en sus metabolitos en el organismo donde pueden mostrar del mismo modo apropiado el efecto biológico deseado, en ocasiones incluso en forma más pronunciada.

Cualquier compuesto biológicamente activo que sufra una conversión *in vivo* por efecto del metabolismo a partir de los compuestos de la invención es un metabolito incluido en el espíritu de la invención.

65 Los compuestos de la invención pueden, si tienen un grupo suficientemente básico, como por ejemplo, una amina

secundaria o terciaria, convertirse en sales con ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se forman preferiblemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfoacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido racémico, ácido málico, ácido embónico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido taurocólico, ácido glutárico, ácido esteárico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales que se forman son, entre otras, clorhidratos, cloruros, bromhidratos, bromuros, yoduros, sulfatos, fosfatos, metanosulfonatos, tosilatos, carbonatos, bicarbonatos, formatos, acetatos, sulfoacetatos, triflatos, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartratos, malatos, embonatos, mandelatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutaratos, estearatos, aspartatos y glutamatos. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención puede ser, además, múltiple integral o no integral de una.

Los compuestos de la invención pueden, si contienen un grupo suficientemente ácido, como por ejemplo, el grupo carboxi, ácido sulfónico, ácido fosfórico o un grupo fenólico, convertirse con bases inorgánicas y orgánicas en sus sales fisiológicamente toleradas. Ejemplos de bases inorgánicas adecuadas son amonio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, y de bases orgánicas son etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, deshidroabietilamina, ciclohexilamina, dibenciletildiamina y lisina. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención pueden ser, además, múltiple integral o no integral de una.

Así mismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de sus solvatos y, en especial, sus hidratos que pueden obtenerse por ejemplo, mediante cristalización a partir de un solvente o de una solución acuosa. Además, es posible que uno, dos, tres o cualquier cantidad de solvato o moléculas de agua se combinen con los compuestos de la invención para proporcionar solvatos e hidratos.

Mediante el término «solvato» se hace referencia a un hidrato, alcoholato u otro solvato de cristalización.

Es sabido que las sustancias químicas forman sólidos que se encuentran en diferentes estados y que se denominan formas polimórficas o modificaciones. Las diversas modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir en gran medida en sus propiedades físicas. Los compuestos de la invención pueden existir en diversas formas polimórficas y determinadas modificaciones pueden, además, ser metaestables. Todas estas formas polimórficas de los compuestos se considerarán como pertenecientes a la invención.

Sorprendentemente, los compuestos de la invención se caracterizan por una inhibición potente y/o selectiva de la autotaxina.

Debido a su sorprendente inhibición enzimática potente y/o selectiva, los compuestos de la invención pueden administrarse de forma ventajosa a dosis más bajas en comparación con otros inhibidores menos potentes o selectivos de la técnica previa mientras que siguen logrando efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, esta reducción de dosis puede llevar de forma ventajosa a menos, o incluso nulos, efectos adversos médicos. Adicionalmente, la alta selectividad de inhibición de los compuestos de la invención puede traducirse en una disminución de los efectos secundarios no deseados por sí mismos independientemente de la dosis aplicada.

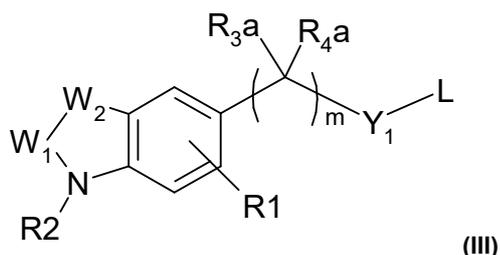
Los compuestos de la invención que son inhibidores de la autotaxina generalmente tienen una constante de inhibición IC_{50} de menos de aproximadamente 30 μM y, preferiblemente, de menos de aproximadamente 5 μM .

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando el uso de un compuesto de la invención como inhibidor de la autotaxina.

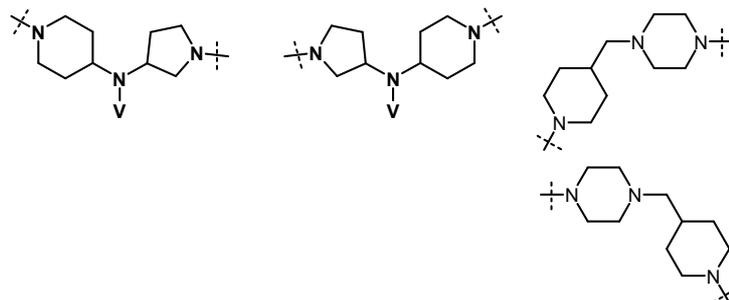
Los términos «inhibición y/o retraso» pretenden hacer referencia a la finalidad de la presente invención de la siguiente forma: «inhibición y/o retraso parciales o completos». En este caso, están dentro del conocimiento especializado del experto medio en la técnica medir y determinar dicha inhibición y/o retraso mediante los métodos normales de medición y determinación. Por tanto, una inhibición y/o retraso parciales, por ejemplo, puede medirse y determinarse en relación con una inhibición y/o retraso completos.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un proceso para la preparación de un compuesto de la invención, que comprende las etapas de:

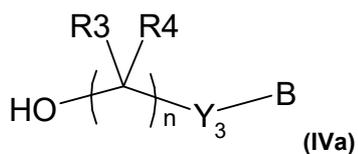
- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III),



donde L se selecciona a partir del grupo compuesto por:

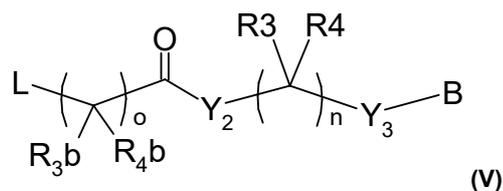


5 y W_1 , W_2 , Y_1 , R_1 , R_2 , R_{3a} , R_{4a} , V , m tienen los significados que se indican arriba, con un compuesto de fórmula (IVa),

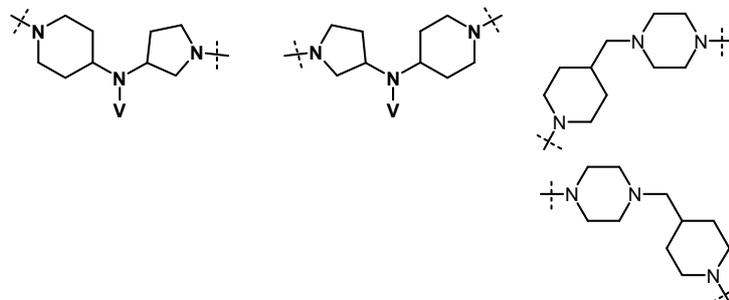


10 donde B , Y_3 , R_3 , R_4 , n tienen los significados que se indican arriba, y un compuesto seleccionado a partir del grupo compuesto por: 1,1'-carbonildiimidazol, fosgeno, difosgeno, trifosgeno para obtener un compuesto según las fórmulas (Ia) y (Ib) como se indica arriba, en el que Z_1 indica «O» e Y_2 indica «O»; o

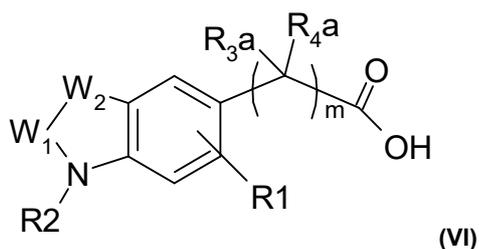
15 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



20 donde L se selecciona a partir del grupo compuesto por:



25 y B , Y_2 , Y_3 , R_3 , R_4 , R_{3b} , R_{4b} , V , n , o tienen los significados que se indican arriba, con un compuesto de fórmula (VI)



donde W_1 , W_2 , R_1 , R_2 , R_{3a} , R_{4a} , m tienen los significados que se indican arriba, para obtener un compuesto según la fórmula (Ia) o (Ib) como se indica arriba, en el que Z_1 indica «O» e Y_1 indica «-C(O)-»; o

(c) liberarlos a partir de uno de sus derivados funcionales (p. ej., con grupos de protección) tratándolos con un agente ácido, básico, de solvólisis o de hidrogenólisis.

y/o convertir una base o un ácido de un compuesto según la fórmula (Ia) o (Ib) en una de sus sales.

Todos los productos sin procesar se sometieron a cromatografía convencional usando mezclas de solventes que contenían metanol, etanol, isopropanol, n-hexano, ciclohexano o éter de petróleo, respectivamente.

Para una descripción más detallada de los procesos de fabricación, consulte también los ejemplos y la descripción general que aparece a continuación de las condiciones preferidas.

También puede obtenerse una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto de la invención aislando y/o tratando el compuesto de la invención obtenido mediante la reacción descrita con un ácido o una base.

Los compuestos de la invención y también los materiales de partida para su preparación se preparan mediante métodos como los descritos en los ejemplos o mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo, en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan en este documento con mayor detalle.

Los materiales de partida para el proceso reivindicado también pueden, si se desea, obtenerse *in situ*, sin aislarlas a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de la invención. Por otro lado, es posible realizar la reacción por pasos.

Preferiblemente, la reacción de los compuestos tiene lugar en presencia de un solvente adecuado, que preferiblemente es inerte en las condiciones respectivas de reacción. Son ejemplos de solventes adecuados hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o *tert*-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidinona (NMP); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzoceno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes o mezclas con agua. En general, se prefieren los solventes polares. Son ejemplos de solventes polares adecuados los hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Las amidas son las más preferidas, especialmente la dimetilformamida (DMF).

Como se estableció previamente, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -100 °C y 300 °C, dependiendo de la etapa de la reacción y de las condiciones utilizadas.

Los tiempos de reacción están generalmente dentro del intervalo de algunos minutos a varios días, dependiendo de la reactividad de los respectivos compuestos y de las respectivas condiciones de reacción. Los tiempos de reacción adecuados se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, monitorizando la reacción. En función de las temperaturas de reacción proporcionadas anteriormente, los tiempos de reacción adecuados generalmente están dentro del intervalo comprendido entre 10 min y 48 h.

Una base de un compuesto de la invención puede convertirse en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en, preferiblemente, un solvente inerte como el etanol, seguido de evaporación. Los ácidos adecuados para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo,

ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico; otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, carboxílico aromático o heterocíclico monobásico o polibásico, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trimetoxibenzoico, ácido adamantanocarboxílico, ácido p-toluenosulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxiacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glioxílico, ácido palmítico, ácido paraclorofenoxiisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa 1-fosfato, ácidos naftaleno-mono y disulfónicos o ácido laurilsulfúrico.

Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, para aislar y/o purificar los compuestos de la invención.

Por otro lado, los compuestos de la invención pueden convertirse en las correspondientes sales metálicas, en especial, en sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio, usando bases (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio). Las sales adecuadas son además sales de amonio sustituidas, por ejemplo, las sales dimetil, dietil y diisopropilamonio, sales monoetanol, dietanol y diisopropanolamonio, sales ciclohexilo y dicitlohexilamonio, sales dibenciletilendiamonio, además, por ejemplo, de sales con arginina o lisina.

Si se desea, las bases libres de los compuestos de la invención pueden liberarse de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio, siempre que la molécula no presente otros grupos ácidos. En los casos en que los compuestos de la invención tengan grupos ácidos libres, la formación de sales puede conseguirse, asimismo, mediante el tratamiento con bases. Las bases adecuadas son hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos o bases orgánicas en forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

Cada paso de la reacción descrita en este documento puede ir seguido opcionalmente de uno o más procedimientos de desarrollo y/o procedimientos de aislamiento. En la materia se conocen dichos procedimientos adecuados, por ejemplo, a partir de trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. Entre los ejemplos de estos procedimientos se incluyen, pero sin limitaciones, evaporación de un solvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía por HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado al vacío y/o a temperatura elevada.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas que pueden estar causadas, mediadas y/o propagarse por el aumento de los niveles de ácido lisofosfatídico y/o la activación de la autotaxina. Se pretende que comprenda el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones mencionadas anteriormente.

Sorprendentemente, el objeto de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas a partir del grupo compuesto por: «cáncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, trastornos hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores originados en el cerebro y/o el sistema nervioso y/o las meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer de estómago, cáncer renal, carcinomas de células renales, cáncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores del tejido conjuntivo, sarcomas de tejidos blandos, tumores de páncreas, tumores hepáticos, tumores de cabeza, tumores de cuello, cáncer de laringe, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, timoma, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar microcítico, carcinomas bronquiales, cáncer de mama, carcinomas de mama, cáncer intestinal, tumores colorrectales, carcinomas de colon, carcinomas de recto, tumores ginecológicos, tumores de ovario/tumores ováricos, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, carcinomas de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, carcinoma de cuerpo uterino, carcinomas de endometrio, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de vejiga, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma epitelial escamoso, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemia monocítica, leucemias crónicas, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática crónica, leucemias agudas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfática aguda, linfomas, angiogénesis, arterioesclerosis, enfermedades oftálmicas, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, restenosis, curación de heridas y/o rechazo de trasplantes». Se pretende

que comprenda el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones mencionadas anteriormente.

5 Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o más principios activos adicionales (fármacos) en el tratamiento, prevención, supresión o mejoría de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la invención o los otros fármacos son útiles. Normalmente, la combinación de los fármacos es más segura o eficaz que cada fármaco por separado, o la combinación es más segura o eficaz que lo que podría esperarse en función de las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos fármacos adicionales pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad utilizada normalmente de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención se usa de forma simultánea con uno o más fármacos adicionales, se prefiere un producto de combinación que contenga estos fármacos adicionales y el compuesto de la invención. Sin embargo, la politerapia también incluye tratamientos en los que el compuesto de la invención y uno o más fármacos adicionales se administran en diferentes pautas solapadas. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros principios activos, el compuesto de la presente invención, el otro principio activo o ambos, puedan usarse de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usa cada uno por separado. Por consiguiente, entre las composiciones farmacéuticas de la presente invención se incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos adicionales además del compuesto de la invención.

20 Entre los ejemplos de otros principios activos (fármacos) que pueden administrarse en combinación con un compuesto de la invención y administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica se incluyen, entre otros, las clases de compuestos y compuestos específicos enumerados en la tabla 1:

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazona Altretamina Fosfato de estramustina Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalato platino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (AeternaZentaris) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluorouracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etinilicidina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasas	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o mitoxantrona Irinotecán (CPT-11) 7-Etil-10-hidroxiamptotecina Topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecano (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma-Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)

ES 2 775 000 T3

Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomicina D) Doxorubicina (Adriamicina) Desoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Bleomicina, sulfato (Blenoxan) Bleomicina, ácido Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco (OXIGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
Inhibidores de la aromatasasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albumina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de la farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilífico (DOR BioPharma)
Inhibidores de la bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-triclorhidrato (Eli Lilly) Biricodar-dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloioximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)

ES 2 775 000 T3

Inhibidores de metaloproteinasas/ inhibidores de la ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas del TNF-alfa	Virulicina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimida (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor del ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra el adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchronax (CTL Immuno) Vacuna contra el melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia con dexosomas (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) 13-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metilttestosterona Diestilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprólido Goserelina Leuporelina Cetrorelix Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafrina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de la tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia) ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

Diferentes agentes	<p>SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)</p> <p>Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)</p> <p>CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical)</p> <p>P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)</p> <p>CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)</p> <p>GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys)</p> <p>Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton)</p> <p>Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)</p> <p>PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)</p> <p>Tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences)</p> <p>Histamina (agonista del receptor H2 de histamina, Maxim)</p> <p>Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)</p> <p>Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)</p> <p>SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>CCI-779 (inhibidor de la quinasa mTOR, Wyeth)</p> <p>Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)</p> <p>WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Wilex)</p> <p>PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)</p> <p>Bortezomib (inhibidor de proteosomas, Millennium)</p> <p>SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik)</p> <p>PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)</p> <p>Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)</p> <p>Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)</p> <p>CDA-II (potenciador de la apoptosis, Everlife)</p> <p>SDX-101 (potenciador de la apoptosis, Salmedix)</p> <p>Ceflatonina (potenciador de la apoptosis, ChemGenex)</p>	<p>BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)</p> <p>Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell)</p> <p>Galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A)</p> <p>Tirapazamina (agente reductor, SRI International)</p> <p>N-Acetilcisteína (agente reductor, Zambon)</p> <p>R-Flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore)</p> <p>3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)</p> <p>Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina-D, Leo)</p> <p>131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)</p> <p>Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)</p> <p>Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)</p> <p>Indisulam (estimulante de p53, Eisai)</p> <p>Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)</p> <p>Rituximab (anticuerpo anti-CD20, Genentech)</p> <p>Gemtuzumab (anticuerpo anti-CD33, Wyeth Ayerst)</p> <p>PG2 (potenciador de hematopoyesis, Pharmagenesis)</p> <p>ImmunoI™ (irrigación oral de triclosano, Endo)</p> <p>Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)</p> <p>SN-4071 (fármaco para el sarcoma, Signature BioScience)</p> <p>TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)</p> <p>PCK-3145 (potenciador de la apoptosis, Procyon)</p> <p>Doranidazole (potenciador de la apoptosis, Pola)</p> <p>CHS-828 (agente citotóxico, Leo)</p> <p>Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)</p> <p>MX6 (potenciador de la apoptosis, MAXIA)</p> <p>Apomina (potenciador de la apoptosis, ILEX Oncology)</p> <p>Urocidina (potenciador de la apoptosis, Bioniche)</p> <p>Ro-31-7453 (potenciador de la apoptosis, La Roche)</p> <p>Brostalicina (potenciador de la apoptosis, Pharmacia)</p>
--------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

En una realización preferida se administra un compuesto de la invención en combinación con uno o más fármacos antineoplásicos conocidos, como los siguientes: moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores de retinoides, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil proteintransferasa, inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la angiogénesis.

Los compuestos de la invención están especialmente bien adaptados para la administración en combinación con radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición de VEGF en combinación con radioterapia son conocidos por el experto en la materia (WO 00/61186).

El término «moduladores de receptores de estrógenos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión del estrógeno a los receptores de estrógenos (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de los receptores de estrógenos tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fluevestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopirano-3-il]fenil-2,2-dimetil-propanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646.

El término «moduladores de receptores de andrógenos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos a los receptores de andrógenos (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores de andrógenos finasterida y otros inhibidores de la 5-alfa-reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

El término «moduladores de receptores de retinoides» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de retinoides a los receptores de retinoides (independientemente del modo de acción). Son ejemplos no limitantes de moduladores de receptores de retinoides bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, alfa-difluorometilomitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

El término «citotóxicos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que desencadenan principalmente la muerte celular mediante acción directa sobre las funciones celulares o que interfieren o inhiben la miosis celular, como agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtúbulos e inhibidores de la topoisomerasa. Son ejemplos no limitantes de citotóxicos tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosiloato de improsulano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irifulveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis-[diamina(cloro)platino(II)], diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplaston, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, anamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desaminio-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (documento WO 00/50032).

Son ejemplos no limitantes de inhibidores de microtúbulos paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isotionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-bencenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolina-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

Son ejemplos no limitantes de inhibidores de la topoisomerasa topotecán, hicaftamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridina-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo-[de]-pirano-[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecán, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a,6,8,8a,9-hexahidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzoc[ef]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]-benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]-acridin-6-ona, N-[1-[2-(diethylamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-inden[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Son ejemplos no limitantes de agentes antiproliferativos los oligonucleótidos ARN complementario y ADN complementario, como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como antimetabolitos como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, ocfosfato de citarabina, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexida, emitofur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b]]-[1,4]tiacina-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutamínico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster del ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diaza-tetraciclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehído-tiosemicarbazona.

El término «agentes antiproliferativos» también comprende anticuerpos monoclonales frente a factores de crecimiento no enumerados como «inhibidores de la angiogénesis», como trastuzumab, así como agentes supresores de tumores, como p53.

5 En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, en el que dicho medicamento comprende al menos un principio farmacológicamente activo (fármaco) adicional.

10 En una realización preferida, al menos un principio farmacológicamente activo es una sustancia como se describe en este documento.

15 En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, en el que el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos un principio farmacológicamente activo adicional.

20 En una realización preferida, al menos un principio farmacológicamente activo es una sustancia como se describe en este documento.

25 En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

30 En una realización preferida, la composición farmacéutica contiene al menos un compuesto adicional seleccionado a partir del grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o principio farmacéuticamente activo adicional distinto a los compuestos de la invención.

35 En otro aspecto de la invención se describe una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, al menos un principio farmacológicamente activo distinto a los compuestos de la invención que se describen en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la producción de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos según la invención y uno o más compuestos seleccionados a partir del grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes y vehículos sólidos, líquidos o semilíquidos, y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, se convierten en una forma farmacéutica adecuada.

45 En otro aspecto de la invención se proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención y/o al menos una composición farmacéutica como se describe en este documento y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo distinto a los compuestos de la invención.

50 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que logre la finalidad pretendida. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalada, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o de forma concurrente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, el estado de salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Se prefiere la administración parenteral. Es especialmente preferida la administración por vía oral.

55 Entre las formas de administración adecuadas se incluyen, pero sin limitaciones, cápsulas, comprimidos, pellas, grageas, semisólidos, polvos, gránulos, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhaladores, inyecciones, cataplasmas, geles, esparadrapos, colirios, solución, jarabes, aerosoles, suspensión o emulsión, que pueden producirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe a continuación:

Comprimidos: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares, comprimir dicha mezcla en los comprimidos (compresión directa) con granulación opcional de parte de la mezcla antes de la compresión.

Cápsulas: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares para obtener un polvo fluido, opcionalmente, granular el polvo, rellenar las cápsulas abiertas con el polvo/granulado y cerrar dichas cápsulas.

60 Semisólidos (pomadas, geles y cremas): disolver/dispersar el principio o principios activos en un vehículo acuoso o graso; mezclar posteriormente la fase acuosa/grasa con la fase grasa/acuosa complementaria y homogeneizar (solo las cremas).

65 Supositorios (por vía rectal y vaginal): disolver/dispersar el principio o principios activos en el material vehículo licuado mediante calor (vía rectal: el vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es

una solución calentada de un agente gelificante), vaciar dicha mezcla dentro de los moldes para supositorios, endurecer por calor y extraer los supositorios de los moldes.

5 Aerosoles: dispersar/disolver el principio o principios activos en un propulsor, embotellar dicha mezcla en un nebulizador.

10 En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparados farmacéuticos comprenden las etapas de procesamiento en medios mecánicos adecuados conocidos en la materia que transfieren uno o más compuestos de la invención en una forma de dosificación adecuada para su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la transferencia de uno o más compuestos de la invención a esta forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados a partir del grupo compuesto por vehículos, excipientes, compuestos auxiliares y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención. Entre las etapas adecuadas de procesamiento se incluyen, pero sin limitaciones, combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. Los medios mecánicos para realizar dichas etapas de procesamiento son conocidos en la técnica a partir, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª Edición. A este respecto, los principios activos son, preferiblemente, al menos un compuesto de la invención y uno o más compuestos adicionales distintos a los compuestos de la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, preferiblemente aquellos principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención, que se describen en este documento.

20 Especialmente adecuados para el uso oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, zumos o gotas; adecuados para el uso rectal son los supositorios; adecuadas para el uso parenteral son las soluciones, preferiblemente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; y adecuadas para el uso tópico son las pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Los preparados indicados pueden estar esterilizados y/o contener agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o una diversidad de otros principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas.

30 Son excipientes adecuados las sustancias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos de la invención, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles de alquileo, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), preparados de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato cálcico de hidrógeno, estearato de magnesio, talco, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

40 Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes, como los almidones mencionados anteriormente y también almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido alginico o una sal del mismo, como alginato sódico. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sin limitaciones, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o estearato de calcio y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados que, si se desea, sean resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, laca en solución y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Para obtener recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma farmacéutica que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve como resistencia a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se usan diversos materiales para estas capas o revestimientos entéricos, entre estos materiales se incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca shellac, alcohol acetilo, soluciones de preparados adecuados de celulosa, como ftalato de acetilcelulosa, acetato de celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse soluciones colorantes o pigmentos a los comprimidos o a las grageas recubiertas, por ejemplo, para su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

60 Las sustancias vehículo adecuadas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para la administración enteral (p. ej., oral) o parenteral, o para la aplicación tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos, como por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, para administración enteral se usan comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios; para administración parenteral se usan soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; y para aplicación tópica se usan pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden usarse, por ejemplo, para la producción de preparados para inyección.

65

Los preparados indicados pueden esterilizarse y/o pueden contener excipientes, como agentes lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales que afectan a la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. También pueden contener, si se desea, uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.

5 Entre otros preparados farmacéuticos que pueden usarse por vía oral se incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificador, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones, y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos preferiblemente se disuelven o resuspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

10 Entre las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral se incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Entre los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales como goma de tragacanto, de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

15 Entre las formulaciones adecuadas para la administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en una forma hidrosoluble, por ejemplo, sales y soluciones alcalinas hidrosolubles. Además, pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos, como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen aceites grasos, por ejemplo, el aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo, triglicéridos o polietilenglicol-400 (los compuestos son solubles en PEG-400).

20 Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, como por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

25 Para su administración mediante inhalación es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende en un gas propulsor o en una mezcla de gases propulsores (por ejemplo, CO₂ o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso, pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables como, por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

30 Entre los preparados farmacéuticos posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos por una combinación de uno o más compuestos activos con una base para supositorios. Las bases para supositorios adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que están compuestas por una combinación de los compuestos activos con una base. Entre los posibles materiales base se incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafinados.

35 Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas adecuadas, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

40 Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas adecuadas, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

45 Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas adecuadas, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

50 Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas adecuadas, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

55 Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas adecuadas, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

60 Los preparados farmacéuticos pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» se refiere a la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, de hecho, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la invención es conocida para el experto en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica.

65

Los compuestos de la invención y los principios activos adicionales generalmente se administran de manera análoga a los preparados comerciales. Normalmente, las dosis adecuadas que son terapéuticamente eficaces están dentro del intervalo de entre 0,0005 mg y 1000 mg, preferiblemente entre 0,005 mg y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 mg y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,001 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal.

Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosis preferidas de un compuesto dado mediante diversos medios. Un sistema preferido es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

Para los fines de la presente invención, se considera que están incluidas todas las especies de mamíferos. En una realización preferida, dichos mamíferos se seleccionan a partir del grupo compuesto por «primate, humano, roedor, equino, bovino, canino, felino, animales domésticos, ganado, mascotas, vaca, oveja, cerdo, cabra, caballo, poni, burro, mula, liebre, conejo, gato, perro, cobaya, hámster, rata y ratón». Más preferiblemente, estos mamíferos son humanos. Los modelos animales son de interés para los investigadores experimentales, ya que proporcionan un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

La dosis específica para el paciente individual depende, sin embargo, de una multitud de factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos empleados, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, tipo de dieta, tiempo y vía de administración, tasa de excreción, tipo de administración y presentación que se va a administrar, combinación farmacéutica y gravedad del trastorno en particular al que se refiere el tratamiento. La dosis eficaz terapéutica específica para el paciente individual puede determinarse fácilmente mediante experimentación de rutina, por ejemplo, por el médico o facultativo que recomienda o es responsable del tratamiento terapéutico.

En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos en cuestión puede determinarse mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de las células con el compuesto en cuestión a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente como para que los principios activos muestren una reacción relevante, por lo general entre aproximadamente una hora y una semana. Para el análisis *in vitro* pueden usarse cultivos de células procedentes de una muestra de biopsia.

Incluso sin más detalles, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por tanto, las realizaciones preferidas deben considerarse simplemente como una memoria descriptiva.

Anteriormente y a partir de ahora, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, «proceso convencional» significa que, si es necesario, se elimina el solvente, si es necesario, se añade agua y, si es necesario, se ajusta el pH entre 2 y 10; dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo y diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución de NaHCO₃ saturado, si se desea con agua y solución de NaCl saturado, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice mediante HPLC preparativa y/o cristalización. Si se desea, los compuestos purificados se liofilizan.

Espectrometría de masas (EM): ESI (ionización por electropulverización) (M+H)⁺

Lista de abreviaturas y acrónimos:

AcOH: ácido acético; anh: anhídrido, atm: atmósfera(s), BOC: terc-butoxicarbonilo; CDI: 1,1'-carbonildiimidazol; conc.: concentrado; d: día(s); desc.: descomposición; DMAC: NN-dimetilacetamida; DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona; DMF: NN-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; DPPA: difenilfosforil-azida; EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol (100 %); Et₂O: éter dietílico; Et₃H: trietilamina; h: hora(s); MeOH: metanol; éter pet.: éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60 °C); temp.: temperatura; THF: tetrahidrofurano; TFA: ácido trifluoroacético; Tf: trifluorometanosulfonilo.

La invención se explica con más detalle mediante los ejemplos siguientes.

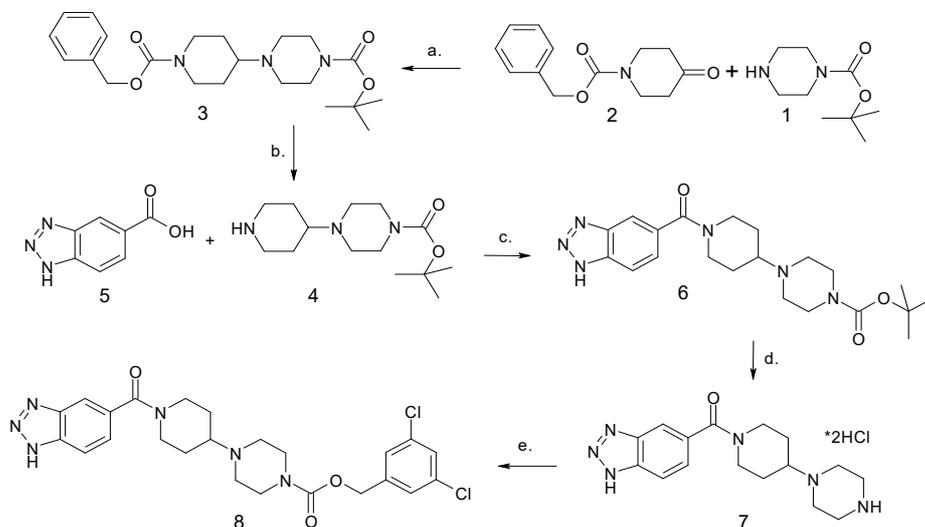
Ejemplos

I. Síntesis de compuestos seleccionados de la invención

Se sintetizaron y caracterizaron los siguientes compuestos. No obstante, se encuentra en el conocimiento de un experto en la materia preparar y caracterizar estos compuestos de forma diferente.

Ejemplo 1

Síntesis del éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-il]-piperazin-1-carboxílico **8**

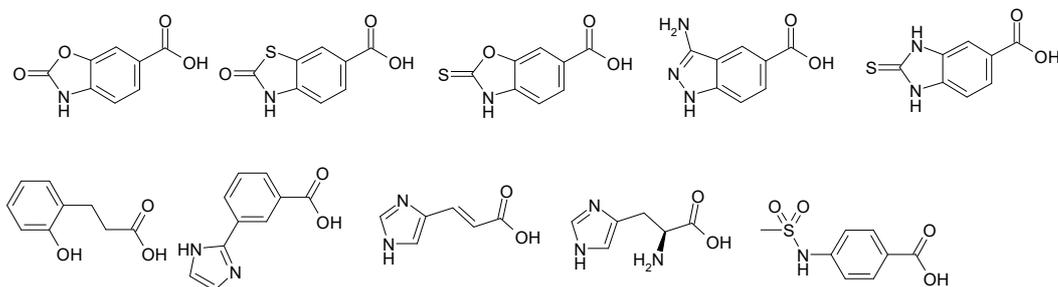


- a.** N-Boc-piperazina **1** (50,0 g; 268 mmol) y el precursor **2** (70,0 g; 300 mmol) se colocaron en MeOH (700 ml), se añadió acetoxaboronhidruro de sodio (70,0 g; 330 mmol) a TA. Se agitó durante 15 h a TA. La parte principal del MeOH se eliminó al vacío mediante un evaporador rotatorio. El residuo se recogió en acetato de etilo (400 ml) y se lavó con agua (300 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y las fases orgánicas se mezclaron y secaron con sulfato de sodio. Tras la filtración, la mezcla se concentró al vacío hasta sequedad y se pudo utilizar directamente utilizando sin procesado adicional (aceite incoloro **3**, 101 g, 255 mmol, 95 %).
- b.** El compuesto intermediado **3** (101 g, 255 mmol) se colocó en THF (1 l), se añadió Pd/C-5 % (22,0 g; agua al 52,3 %). Se agitó bajo atmósfera de hidrógeno y presión convencional durante 16 h. Se gastaron aprox. 6 l de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y concentró al vacío hasta sequedad. El producto oleoso amarillento **4** se cristalizó lentamente y se utilizó sin procesamiento adicional (58,9 g; 219 mmol; 86 %).
- c.** Se añadieron ácido 1H-benzotriazol-5-carbónico **5** (5,00 g; 18,6 mmol) y el compuesto intermedio **4** (3,00 g; 18,4 mmol) a DMF (30 ml), se añadieron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (3,60 g; 18,8 mmol) y 4-metilmorfolina (2,60 ml; 23,6 mmol) a TA. Se agitó durante 15 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta sequedad y se purificó directamente mediante cromatografía en columna (gradiente con acetato de etilo/metanol). Se obtuvo un sólido incoloro (**6**; 3,40 g; 8,20 mmol; 44 %).
- d.** El compuesto intermedio **6** (3,40 g; 8,20 mmol) se recogió en 2-propanol (10 ml), se añadió HCl 6N en 2-propanol (25 ml) y se siguió agitando durante 5 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta sequedad y el residuo se disgregó con éter dietílico. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó. Se obtuvo el sólido incoloro **7** como diclorhidrato (3,15 g; 8,13 mmol; 99 %).
- e.** Se disolvió alcohol 3,5-diclorobencílico (75,4 mg; 0,42 mmol) en DMF (3 ml), se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (68,1 mg; 0,42 mmol) y se siguió agitando durante 2 h a TA. A esta mezcla se añadió inmediatamente el compuesto intermedio **7** (148 mg; 0,42 mmol) a TA. Se siguió agitando durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (20 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío hasta sequedad. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna (gradiente con acetato de etilo/metanol). El sólido incoloro resultante es el producto **8** (142 mg; 0,27 mmol; 65 %).

De forma análoga a la descripción anterior, se utilizó la siguiente amina en lugar del compuesto intermedio **4**:

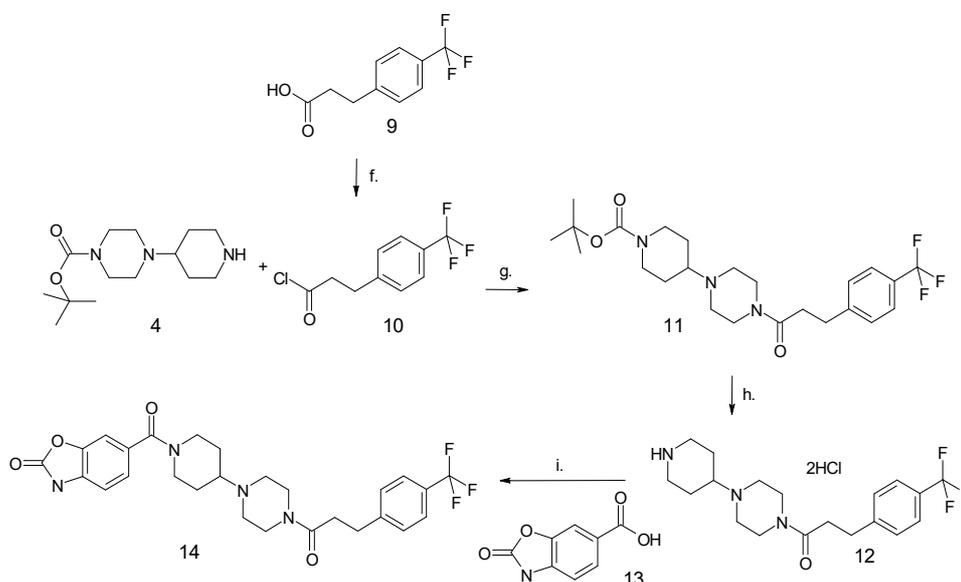


De forma análoga, el compuesto intermedio **5** se sustituyó por los siguientes ácidos:



Ejemplo 2

5 Síntesis de 6-(4-{4-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperazin-1-il]-piperidin-1-carbonil}-3H-benzooxazol-2-ona 14



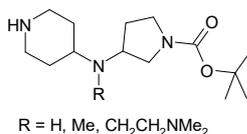
10 **f.** El ácido 3-(4-trifluorometil-fenil)-propiónico **9** (4,70 g; 21,5 mmol) se recogió en tionilcloruro (16 ml; 220 mmol) y se hirvió durante 2 h a reflujo. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta sequedad y se utilizó directamente sin purificación adicional. Se obtuvo un aceite de color marrón rojizo (**10**; 4,87 g; 20,6 mmol; 96 %).

15 **g.** El compuesto intermedio **4** (515 mg; 1,91 mmol) se colocó en DMF (5 ml), se añadió trietilamina (0,80 ml; 5,74 mmol) a TA. Posteriormente, se añadió gota a gota a la misma temperatura el ácido clorhídrico **10** (905 mg; 3,83 mmol), disuelto en DMF (1 ml). Se agitó durante 15 h a TA. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío hasta sequedad. Se obtuvo un sólido incoloro (**11**; 792 mg; 1,69 mmol; 88 %), que se utilizó sin purificación adicional.

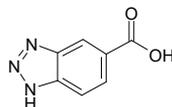
20 **h.** El compuesto intermedio **11** (0,75 g; 1,60 mmol) se recogió en HCl 6N en 2-propanol (10 ml) y se agitó de forma continua durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta sequedad y el residuo se disgregó con éter dietílico. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó. Se obtuvo un sólido incoloro **12** como diclorhidrato (545 mg; 1,26 mmol; 79 %).

25 **i.** El ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbónico **13** (38,6 mg; 0,22 mmol), el compuesto intermedio **12** (95,5 mg; 0,22 mmol) y 4-metilmorfolina (0,72 ml; 0,66 mmol) se colocaron en DMF (3 ml). Se añadieron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (41,4 mg; 0,22 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (29,2 mg; 0,2 mmol) a TA. Se agitó durante 15 h a TA. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío hasta sequedad. El residuo oleoso se disgregó con éter dietílico y el sólido emergente se recogió mediante filtración. Se obtuvo un sólido incoloro (**14**; 50,4 mg; 0,09 mmol; 44 %) de alta pureza.

35 De forma análoga a la descripción anterior, se utilizó la siguiente amina en lugar del compuesto intermedio **4**:



De forma análoga, el compuesto intermedio **13** se sustituyó por el siguiente ácido:



5

En la tabla 2 se proporciona un resumen general sobre compuestos adicionales de la invención sintetizados de forma análoga incluyendo los parámetros fisicoquímicos de todos los compuestos de la invención.

10

Tabla 2

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] ⁺	HPLC tR [min] ¹	HPLC/EM tR [min] ²
51	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 3-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico	517 519	3,36	1,79
63	Éster 4-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 3-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico	502	3,12	1,66
66	1-{3-[1-(1H-Benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il}-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propan-1-ona	500	2,96	1,64
68	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 3-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico	518	3,29	1,57
70	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-ilamino]-piperidin-1-carboxílico	518	3,23	1,58
109	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico	532	3,23	1,62
182	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-{[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-amino}-piperidin-1-carboxílico	532		

A continuación se muestran los datos de RMN ¹H para compuestos de la invención seleccionados:

15

Compuesto 51, C₂₄H₂₆Cl₂N₆O₃ (C₂₄H₂₄(D₂)Cl₂N₆O₃)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, d-TFA intercambiado) δ [ppm] = 8,01-7,96 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 8,67, 1,00, 1H), 7,44 (s, 2H), 5,13 (d, J = 3,1, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,68-3,28 (m, 4H), 3,28-2,81 (m, 3H), 2,37-2,23 (m, 1H), 2,20-2,07 (m, 3H), 1,55 (s, 2H).

20

Compuesto 63, C₂₄H₂₆ClFN₆O₃

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 7,95 (d, J = 8,5, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,51-7,39 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,1, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,63-3,34 (m, 4H), 3,12-2,94 (m, 4H), 2,71 (s, 1H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,04-1,52 (m, 4H), 1,22 (s, 2H).

25

Compuesto 109

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 15,86 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,74 (d, J=8,1, 2H), 7,57 (d, J=8,0, 2H), 7,42 (d, J=8,5, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,48 (s, 1H), 3,65-3,35 (m, 4H), 3,12-7,75 (m, 2H), 2,56-2,51 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 4H), 2,18 (d, J=6,9, 2H), 1,87-1,58 (m, 3H), 1,17-1,15 (m, 2H).

5 **Compuesto 182**

RMN ¹H (500 MHz, DMSO, d-TFA-intercambio) δ = 8,08 (s, 1H), 7,88 (t, J=8,2, 1H), 7,69-7,58 (m, 2H), 7,58-7,40 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,25-3,90 (m, 4H), 3,84-3,54 (m, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,10-2,65 (m, 4H), 2,20-1,40 (m, 5H).

10 Se usaron los siguientes métodos analíticos para determinar los parámetros fisicoquímicos ilustrados anteriormente:

ESI: espectrometría de masas por ionización por electropulverización (M+H)⁺

¹Método HPLC (no polar)

15

Solvente A: agua + TFA al 0,1 %
 Solvente B: acetonitrilo + TFA al 0,08 %
 Caudal: 1,5 ml/min
 Gradiente:

20

0,0 min 20 % de B
 5,0 min 100 % de B
 5,5 min 100 % de B
 6,0 min 20 % de B
 6,5 min 20 % de B

25

Columna: Chromolith Performance RP18e 100-3

²Método HPLC/EM (polar)

30

Solvente A: agua + ácido fórmico al 0,05 %
 Solvente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,04 %
 Caudal: 2,4 ml/min,
 longitud de onda: 220 nm
 Gradiente:

35

0,0 min 4 % de B
 2,8 min 100 % de B
 3,3 min 100 % de B
 3,4 min 4 % de B

40

Columna: Chromolith Speed ROD RP-18e 50-4,6 mm

II. Ensayo de autotaxina

45

Descripción del ensayo

La actividad autotaxina se mide indirectamente mediante el reactivo Amplex Red. En este desarrollo, Amplex Red se mide como indicador fluorogénico del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) generado. La autotaxina convierte el sustrato lisofosfatidilcolina (LPC) en fosfocolina y ácido lisofosfatídico (LPA). Tras la conversión, la fosfocolina se hace reaccionar con la fosfatasa alcalina para obtener fosfato inorgánico y colina. Durante la siguiente etapa la colina es oxidada por la colina oxidasa para obtener betaína, a partir de la cual se genera H₂O₂. El H₂O₂ reacciona con el reactivo Amplex Red en presencia de peroxidasa (peroxidasa de rábano picante) con una estequiometría 1:1 y se produce resorufina altamente fluorescente. La fluorescencia generada se mide en modo cinético dependiente de reacción para poder sustraer las señales de fluorescencia de otros posibles compuestos fluorescentes que no son parte de la reacción de la fluorescencia total medida.

55

Realización del ensayo

60 Se disuelven 1,5 µl de una solución patrón o de los compuestos de la invención en Hepes 20 mM, pH 7,2 con un máximo de DMSO al 7,7 % en concentraciones individuales. La solución resultante se incuba previamente junto con 10 µl (16 ng) de autotaxina recombinante altamente purificada en una placa de microvaloración de 384 pocillos de color negro durante 30 min a 22 °C.

65 Por tanto, la reacción se inicia mediante la adición de 5 µl de L-a-lisofosfatidilcolina (LPC), por lo que la concentración final de LPC es de 75 µM. La mezcla se incuba durante 90 min a 37 °C. Tras la incubación se añaden el reactivo

Amplex Red, la peroxidasa (peroxidasa de rábano picante) y la colina oxidasa. La fluorescencia se mide inmediatamente a una longitud de onda de 612 nm con una longitud de onda de excitación de 485 nm, en un lector de fluorescencia «multimodo Teca Ultra». La actividad de la autotaxina se calcula indirectamente a través de la cantidad de H₂O₂ generado detectado.

5 Para el análisis de la IC₅₀ se realizaron diez diluciones seriadas 1:3 por duplicado empezando en 30 µM para cada compuesto.

10 Los valores de IC₅₀ se calcularon sobre datos normalizados. Para la normalización se añadieron pocillos de control a cada placa del ensayo y se estableció como 100 % la señal de los pocillos de control sin inhibición, mientras que la señal inhibida por 500 µM de C14 LPA (Avantis Polar Lipids, n.º de catálogo 857120P) se estableció como 0 %. Las curvas se ajustaron y se calcularon los valores de IC₅₀ mediante el siguiente modelo usando el software de análisis patentado:

$$15 \quad Y = \text{Base} + (100 - \text{Base}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{Meseta}))})$$

Donde X es el logaritmo de la concentración. Y es la respuesta.

20 Y empieza en la Base y va hasta la parte Superior con forma de sigmoide.

Material

Placa de microtitulación: microplaca PS, 384 pocillos, volumen pequeño, color negro de Corning, n.º de cat. 3677.

Proteína: autotaxina recombinante (expresión en células Hi5 infectadas con baculovirus).

25 Sustrato: L-a-lisofosfatidil colina (huevo de gallina); Avanti Polar Lipids n.º de cat. 830071P.

Patrón: C14 LPA, Avanti Polar Lipids, n.º de cat. 857120P

Reactivo de detección: reactivo Amplex Red; Invitrogen n.º de cat. A12222, disuelto en 1,923 ml de DMSO; peroxidasa de tipo VI-A (rábano picante), Sigma n.º de cat. P6782, disuelta en 7,45 ml de tampón de ensayo; Colina oxidasa, Sigma n.º de cat. C5896, disuelta en 2,47 ml de tampón de ensayo.

30 Mezcla del reactivo de detección: dilución 1:100 del reactivo Amplex Red en tampón de ensayo.

Tampón de ensayo: Tris-HCl 200 mM, Merck, n.º de cat. 1.08219, pH 7,9; BSA al 0,1 %, sin lípidos, Roche, n.º de cat. 775835.

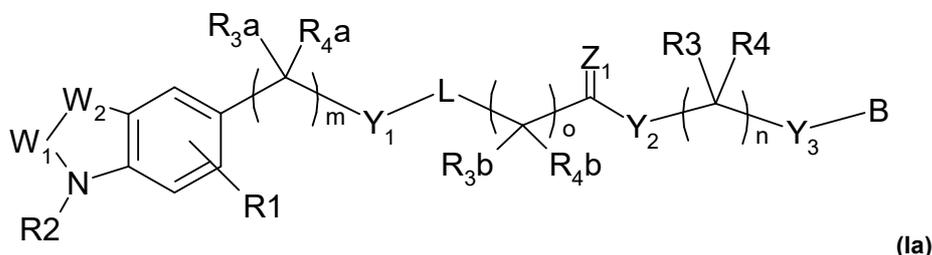
Tabla 3

Compuesto	Nombre químico	Valor de IC ₅₀ [M] o %CTRL (1E-05)
51	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 3-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico	<1,00E-06
63	Éster 4-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 3-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico	<1,00E-05
66	1-{3-[1-(1H-Benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-il}-3-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-propan-1-ona	<1,00E-05
68	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 3-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico	<1,00E-05
70	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-ilamino]-piperidin-1-carboxílico	<1,00E-05
109	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-piperazin-1-carboxílico	<1,00E-05
182	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-pirrolidin-3-il]-metil-amino]-piperidin-1-carboxílico	<1,00E-05

35

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula (Ia)



donde:

W₁, W₂ juntos forman independientemente «-N=N-, -C(O)-O-, -C(O)-S-, -C(S)-N(R5a)-, -N=C[N(R8)(R9)]-»;

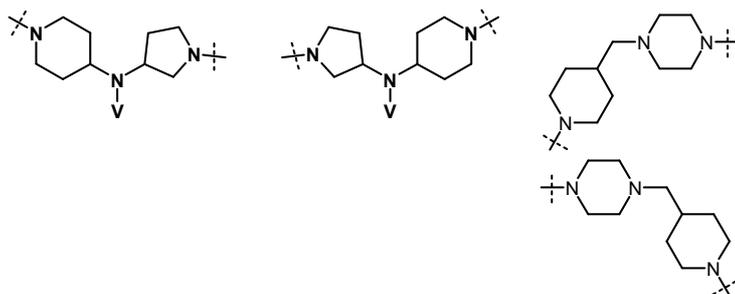
Y₁ es «-C(O)-»;

Y₂ se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(R12)(R13)-, -O-»;

Y₃ se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-O-, -C(O)-, enlace sencillo»;

Z₁ es «O»;

L se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:



B se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «arilo, heteroarilo», donde el «arilo, heteroarilo» puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por: «(i) hidrógeno, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -SF₃, -N₃, -NH₂, -NHX1, -NX2X3, -NO₂, -OH, =O, -OCF₃, -SCF₃, -OCHF₂, -SCHF₂, -SH, -O-SO₃H, -OP(O)(OH)₂, -CHO, -COOH, -C(O)NH₂, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -C(O)-X4, -C(O)O-X5, -C(O)NH-X6, -C(O)NX7X8, -O-X9, -O(-X10-O)_a-H (a = 1, 2, 3, 4, 5), -O(-X11-O)_b-X12 (b = 1, 2, 3, 4, 5), -OC(O)-X13, -OC(O)-O-X14, -OC(O)-NHX15, -O-C(O)-NX16X17, -OP(O)(OX18)(OX19), -OSi(X20)(X21)(X22), -OS(O₂)-X23, -NHC(O)-NH₂, -NHC(O)-X24, -NX25C(O)-X26, -NH-C(O)-O-X27, -NH-C(O)-NH-X28, -NH-C(O)-NX29X30, -NX31-C(O)-O-X32, -NX33-C(O)-NH-X34, -NX35-C(O)-NX36X37, -NHS(O₂)-X38, -NX39S(O₂)-X40, -S-X41, -S(O)-X42, -S(O₂)-X43, -S(O₂)NH-X44, -S(O₂)NX45X46, -S(O₂)O-X47, -P(O)(OX48)(OX49), -Si(X50)(X51)(X52), -C(NH)-NH₂, -C(NX53)-NH₂, -C(NH)-NHX54, -C(NH)-NX55X56, -C(NX57)-NHX58, -C(NX59)-NX60X61, -NH-C(O)-NH-O-X62, -NH-C(O)-NX63-O-X64, -NX65-C(O)-NX66-O-X67, -N(-C(O)-NH-O-X68)₂, -N(-C(O)-NX69-O-X70)₂, -N(-C(O)-NH-O-X71)(-C(O)-NX72-O-X73), -C(S)-X74, -C(S)-O-X75, -C(S)-NH-X76, -C(S)-NX77X78, -C(O)-NH-O-X79, -C(O)-NX80-O-X81, -C(S)-NH-O-X82, -C(S)-NX83-O-X84, -C(O)-NH-NH-X85, -C(O)-NH-NX86X87, -C(O)-NX88-NX89X90, -C(S)-NH-NH-X91, -C(S)-NH-NX92X93, -C(S)-NX94-NX95X96, -C(O)-C(O)-O-X97, -C(O)-C(O)-NH₂, -C(O)-C(O)-NHX98, -C(O)-C(O)-NX99X100, -C(S)-C(O)-O-X101, -C(O)-C(S)-O-X102, -C(S)-C(S)-O-X103, -C(S)-C(O)-NH₂, -C(S)-C(O)-NHX104, -C(S)-C(O)-NX105X106, -C(S)-C(S)-NH₂, -C(S)-C(S)-NHX107, -C(S)-C(S)-NX108X109, -C(O)-C(S)-NH₂, -C(O)-C(S)-NHX110, -C(O)-C(S)-NX111X112»;

donde X1, X2, X3, X4, X5, X6, X7, X8, X9, X10, X11, X12, X13, X14, X15, X16, X17, X18, X19, X20, X21, X22, X23, X24, X25, X26, X27, X28, X29, X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39, X40, X41, X42, X43, X44, X45, X46, X47, X48, X49, X50, X51, X52, X53, X54, X55, X56, X57, X58, X59, X60, X61, X62, X63, X64, X65, X66, X67, X68, X69, X70, X71, X72, X73, X74, X75, X76, X77, X78, X79, X80, X81, X82, X83, X84, X85, X86, X87, X88, X89, X90, X91, X92, X93, X94, X95, X96, X97, X98, X99, X100, X101, X102, X103, X104, X105, X106, X107, X108, X109, X110, X111 y X112 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo» y donde alternativamente X7, X8 y/o X16, X17 y/o X29, X30 y/o X36,

X37 y/o X45, X46 y/o X55, X56 y/o X60, X61 y/o X77, X78 y/o X86, X87 y/o X89, X90 y/o X92, X93 y/o X95, X96 y/o X99, X100 y/o X105, X106 y/o X108, X109 y/o X111, X112, respectivamente, juntos también pueden formar un «heterociclilo»;

donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente entre sí con uno o más sustituyentes V idénticos o diferentes;

R1, R2, R3, R4, R5a, R8, R9, R12, R13 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «V»;

V se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por: «(i) hidrógeno, alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -SF₃, -N₃, -NH₂, -NHA1, -NA2A3, -NO₂, -OH, =O, -OCF₃, -SCF₃, -OCHF₂, -SCHF₂, -SH, -O-SO₃H, -OP(O)(OH)₂, -CHO, -COOH, -C(O)NH₂, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -C(O)-A4, -C(O)O-A5, -C(O)NH-A6, -C(O)NA7A8, -O-A9, -O(-A10-O)_a-H (a = 1, 2, 3, 4, 5), -O(-A11-O)_b-A12 (b = 1, 2, 3, 4, 5), -OC(O)-A13, -OC(O)-O-A14, -OC(O)-NHA15, -O-C(O)-NA16A17, -OP(O)(OA18)(OA19), -Osi(A20)(A21)(A22), -OS(O₂)-A23, -NHC(O)-NH₂, -NHC(O)-A24, -NA25C(O)-A26, -NH-C(O)-O-A27, -NH-C(O)-NH-A28, -NH-C(O)-NA29A30, -NA31-C(O)-O-A32, -NA33-C(O)-NH-A34, -NA35-C(O)-NA36A37, -NHS(O₂)-A38, -NA39S(O₂)-A40, -S-A41, -S(O)-A42, -S(O₂)-A43, -S(O₂)NH-A44, -S(O₂)NA45A46, -S(O₂)O-A47, -P(O)(OA48)(OA49), -Si(A50)(A51)(A52), -C(NH)-NH₂, -C(NA53)-NH₂, -C(NH)-NHA54, -C(NH)-NA55A56, -C(NA57)-NHA58, -C(NA59)-NA60A61, -NH-C(O)-NH-O-A62, -NH-C(O)-NA63-O-A64, -NA65-C(O)-NA66-O-A67, -N(-C(O)-NH-O-A68)₂, -N(-C(O)-NA69-O-A70)₂, -N(-C(O)-NH-O-A71)(-C(O)-NA72-O-A73), -C(S)-A74, -C(S)-O-A75, -C(S)-NH-A76, -C(S)-NA77A78, -C(O)-NH-O-A79, -C(O)-NA80-O-A81, -C(S)-NH-O-A82, -C(S)-NA83-O-A84, -C(O)-NH-NH-A85, -C(O)-NH-NA86A87, -C(O)-NA88-NA89A90, -C(S)-NH-NH-A91, -C(S)-NH-NA92A93, -C(S)-NA94-NA95A96, -C(O)-C(O)-O-A97, -C(O)-C(O)-NH₂, -C(O)-C(O)-NHA98, -C(O)-C(O)-NA99A100, -C(S)-C(O)-O-A101, -C(O)-C(S)-O-A102, -C(S)-C(S)-O-A103, -C(S)-C(O)-NH₂, -C(S)-C(O)-NHA104, -C(S)-C(O)-NA105A106, -C(S)-C(S)-NH₂, -C(S)-C(S)-NHA107, -C(S)-C(S)-NA108A109, -C(O)-C(S)-NH₂, -C(O)-C(S)-NHA110, -C(O)-C(S)-NA111A112»;

donde A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A56, A57, A58, A59, A60, A61, A62, A63, A64, A65, A66, A67, A68, A69, A70, A71, A72, A73, A74, A75, A76, A77, A78, A79, A80, A81, A82, A83, A84, A85, A86, A87, A88, A89, A90, A91, A92, A93, A94, A95, A96, A97, A98, A99, A100, A101, A102, A103, A104, A105, A106, A107, A108, A109, A110, A111 y A112 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo» y donde alternativamente A7, A8 y/o A16, A17 y/o A29, A30 y/o A36, A37 y/o A45, A46 y/o A55, A56 y/o A60, A61 y/o A77, A78 y/o A86, A87 y/o A89, A90 y/o A92, A93 y/o A95, A96 y/o A99, A100 y/o A105, A106 y/o A108, A109 y/o A111, A112, respectivamente, juntos también pueden formar un «heterociclilo»;

donde, opcionalmente, los sustituyentes anteriores del grupo de sustituyentes (i) pueden estar sustituidos a su vez independientemente entre sí con uno o más sustituyentes V idénticos o diferentes;

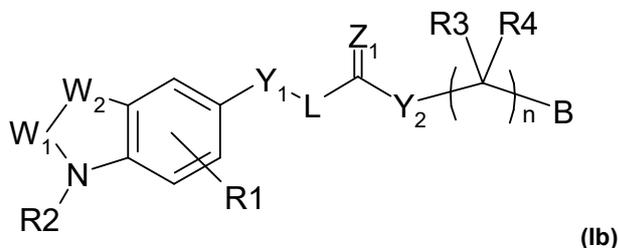
m es 0;

n es independientemente 0, 1, 2 o 3;

o es 0;

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuesto según la fórmula (Ib)



Donde:

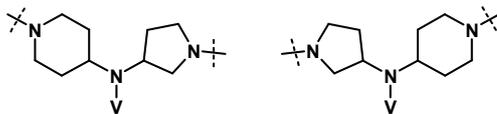
W₁, W₂ juntos forman independientemente «-N=N-, -C(O)-O-, -C(O)-S-, -N=C[N(R8)(R9)]-»;

Y₁ es «-C(O)-»;

Y₂ se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(R12)(R13)-, -O-»;

Z₁ se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «O»;

L se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:



- 5 B se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «arilo, heteroarilo», donde el «arilo, heteroarilo» puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por: «(i) hidrógeno, alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃»;
 R1, R2, R3, R4, R8, R9, R12, R13 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «V»;
 10 V se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por: «(i) hidrógeno, alquilo»;
 n es independientemente 0, 1, 2 o 3;

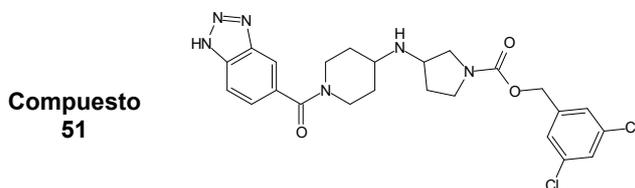
y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 15 3. El compuesto según las fórmulas (Ia) y (Ib) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde:

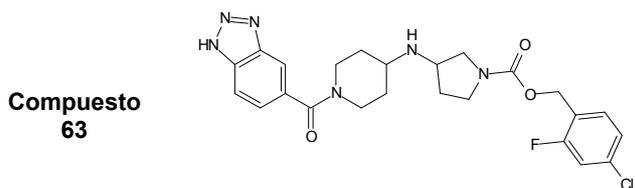
- W₁, W₂ juntos forman independientemente «-N=N-»;
 Y₁ se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(O)-»;
 20 Z₁ es independientemente «O»;
 B se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2,3-difluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2-cloro-fenilo, 2-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3,4,5-trifluoro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,4-difluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3,5-bis-trifluorometil-fenilo, 3,5-dibromo-fenilo, 3,5-dicloro-4-fluoro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3-bromo-5-cloro-fenilo, 3-bromo-5-fluoro-fenilo, 3-cloro-4,5-difluoro-fenilo, 3-cloro-4-fluoro-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-5-fluoro-fenilo, 3-cloro-5-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-fenilo, 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-bromo-2,6-difluoro-fenilo, 4-bromo-2-fluoro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-fluoro-fenilo, 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 5-cloro-2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo»;
 30 R1, R2, R3, R4, R12, R13 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «hidrógeno, alquilo, metilo, etilo, isopropilo»;
 V se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «hidrógeno, alquilo, metilo, etilo, isopropilo»;
 m es 0;
 35 n es independientemente 0, 1 o 2;
 o es 0;

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

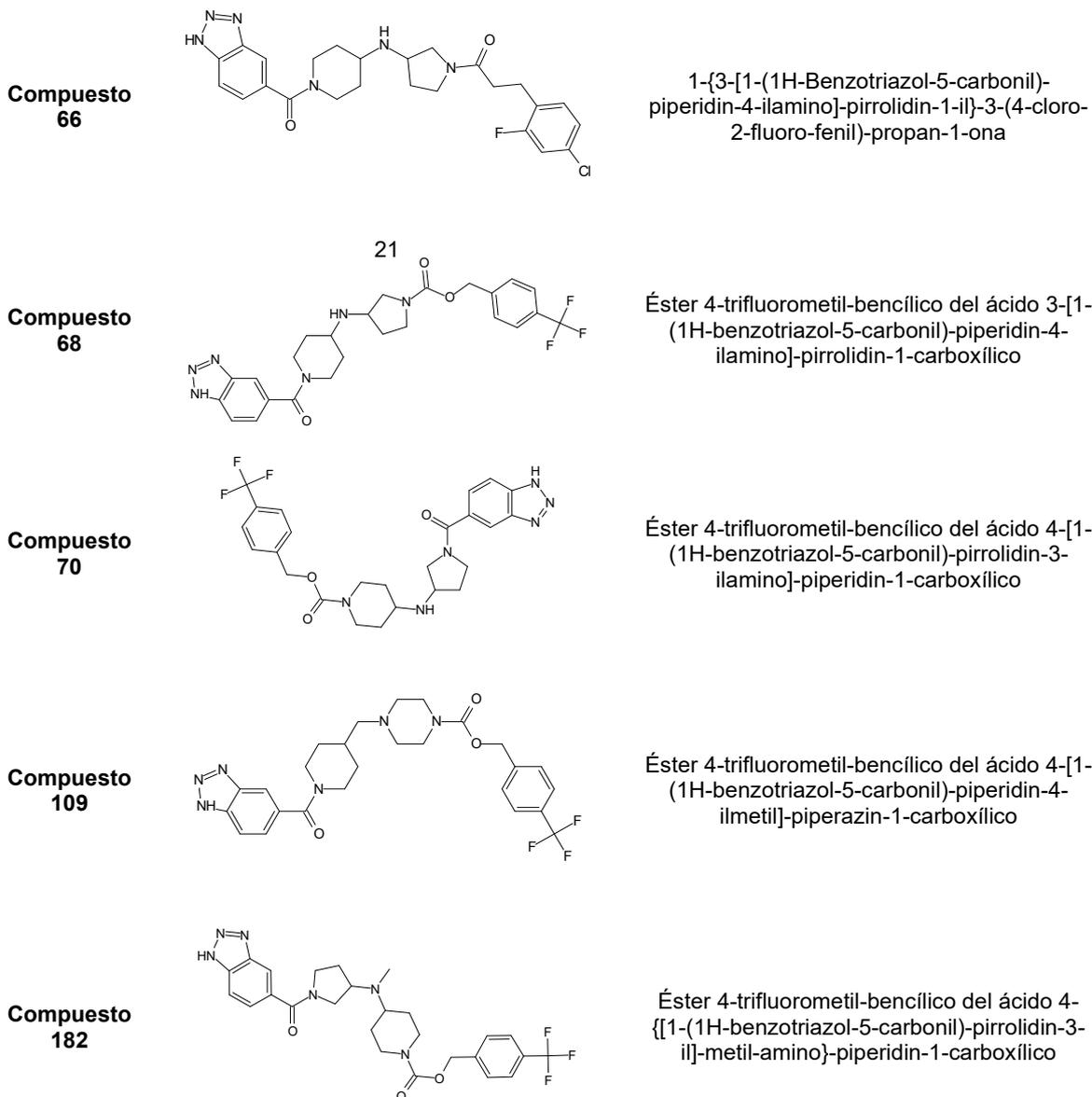
- 40 4. Un compuesto seleccionado a partir del grupo compuesto por:



Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 3-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico



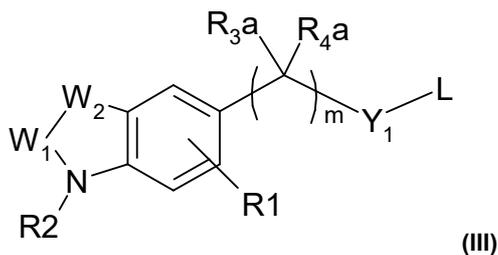
Éster 4-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 3-[1-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico



y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

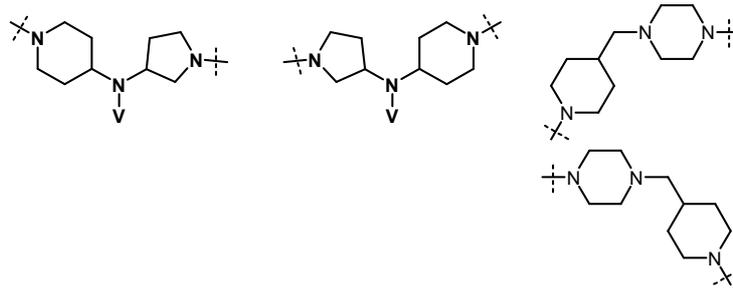
5. Proceso para la preparación de un compuesto según las fórmulas (Ia) o (Ib) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III),

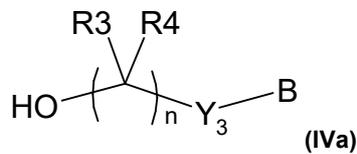


10

donde L se selecciona a partir del grupo compuesto por:

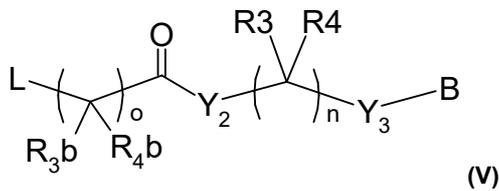


5 y W_1 , W_2 , Y_1 , R_1 , R_2 , R_{3a} , R_{4a} , V , m tienen los significados que se indican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, con un compuesto de fórmula (IVa),

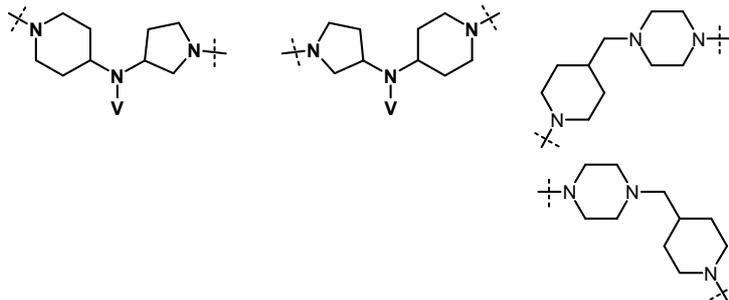


10 donde B , Y_3 , R_3 , R_4 , n tienen los significados que se indican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y un compuesto seleccionado a partir del grupo compuesto por: 1,1'-carbonildiimidazol, fosgeno, difosgeno, trifosgeno para obtener un compuesto según las fórmulas (Ia) y (Ib) según se indica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Z_1 indica «O» e Y_2 indica «O»;

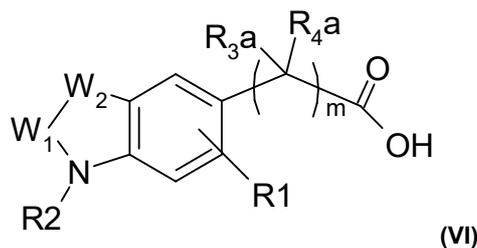
15 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V)



donde L se selecciona a partir del grupo compuesto por:



20 y B , Y_2 , Y_3 , R_3 , R_4 , R_{3b} , R_{4b} , V , n , o tienen los significados que se indican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, con un compuesto de fórmula (VI)



25

donde W_1 , W_2 , R_1 , R_2 , R_{3a} , R_{4a} , m tienen los significados que se indican en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para obtener un compuesto según las fórmulas (Ia) o (Ib) como se indica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Z_1 indica «O», e Y_1 indica «-C(O)-»;

o

5 (c) liberarlos a partir de uno de sus derivados funcionales (p. ej., con grupos de protección) tratándolos con un agente ácido, básico, de solvólisis o de hidrogenólisis.

y/o convertir una base o un ácido de un compuesto según la fórmula (Ia) o (Ib) en una de sus sales.

10 **6.** Medicamento que comprende al menos un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

15 **7.** Medicamento que comprende al menos un compuesto como se reivindica en cualquier de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas que están causadas, mediadas y/o se propagan mediante el aumento de los niveles de ácido lisofosfatídico y/o la activación de la autotaxina.

20 **8.** Medicamento que comprende al menos un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas a partir del grupo compuesto por: «cáncer, tumor, tumores malignos, tumores benignos, tumores sólidos, sarcomas, carcinomas, trastornos hiperproliferativos, carcinoides, sarcomas de Ewing, sarcomas de Kaposi, tumores cerebrales, tumores originados en el cerebro y/o el sistema nervioso y/o las meninges, gliomas, glioblastomas, neuroblastomas, cáncer de estómago, cáncer renal, carcinomas de células renales, cáncer de próstata, carcinomas de próstata, tumores del tejido conjuntivo, sarcomas de tejidos blandos, tumores de páncreas, tumores hepáticos, tumores de cabeza, tumores de cuello, cáncer de laringe, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, osteosarcomas, retinoblastomas, timoma, cáncer de testículo, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma pulmonar microcítico, carcinomas bronquiales, cáncer de mama, carcinomas de mama, cáncer intestinal, tumores colorrectales, carcinomas de colon, carcinomas de recto, tumores ginecológicos, tumores de ovario/tumores ováricos, cáncer de útero, cáncer de cuello uterino, carcinomas de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, carcinoma de cuerpo uterino, carcinomas de endometrio, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del aparato genitourinario, cáncer de vejiga, cáncer de piel, tumores epiteliales, carcinoma epitelial escamoso, basaliomas, espinaliomas, melanomas, melanomas intraoculares, leucemias, leucemia monocítica, leucemias crónicas, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfática crónica, leucemias agudas, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfática aguda, linfomas, angiogénesis, arterioesclerosis, enfermedades oftálmicas, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, restenosis, curación de heridas y/o rechazo de trasplantes».

35 **9.** El medicamento como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que dicho medicamento contiene al menos un principio farmacológicamente activo adicional.

40 **10.** El medicamento como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos un principio farmacológicamente activo adicional.

45 **11.** Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto como se reivindica en cualquier de las reivindicaciones 1 a 4.

50 **12.** La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 11, que además contiene al menos un compuesto adicional seleccionado a partir del grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes y vehículos fisiológicamente aceptables y/o principio farmacéuticamente activo adicional distinto del compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

55 **13.** Kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y/o al menos una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12 y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo adicional como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.