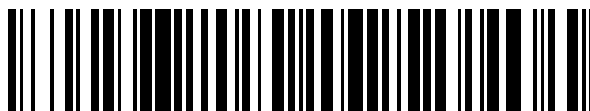


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 124**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2010 E 10707839 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2414346**

54 Título: **Inhibidores de autotaxina**

30 Prioridad:

02.04.2009 EP 09004866

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

01.10.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 547 124 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

Inhibidores de autotaxina

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a compuestos 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

10 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 col., Clinical Cancer Research 1995, 1: 1223; Xu y col., Biochem. J. 1995, 309: 933) ya que es la encargada de transformar la lisofosfatidilcolina (LPC) en LPA (Tokumura y col., J. Biol. Chem. 2002, 277: 39436; Umezu-Gozo y col., J. Biol. Chem. 2002, 158: 227).

15 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 col., Prog. Lipid Res. 2003, 42: 498; Mills y col., Nat. Rev. Cancer 2003, 3: 582; Lynch y col. 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.

20 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 col., Clinical Cancer Research 1995, 1: 1223; Xu y col., 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 col., Mol. Pharm. 2000, 58: 1188).

25 El aumento de los niveles de LPA, la alteración de la expresión del receptor y la alteración 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 col., J. Biol. Chem. 2002, 277: 21197; Aoki y col., J. Biol. Chem. 2003, 277: 48737).

30 La ATX pertenece a la familia de las nucleótido pirofosfatasas y fosfodiesterasas (Goding y col., Immunol. Rev. 1998, 161: 11). Esto representa un punto de inicio importante para la terapia antitumoral (Mills y col. Nat. Rev. Cancer 2003, 3: 582; Goto y col. 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 col. 2000, Oncogene, Vol. 19 Seite 241). Además, en el transcurso de la angiogénesis, la ATX junto con otros factores antiangiogénicos provoca la formación de vasos sanguíneos (Nam y col. 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).

40 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.

45 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 seguir 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 col. (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:

- 5 El documento DE 19834751 se refiere a nitrilos o amidinas (hetero)aromáticas heterobíclicas sustituidas como inhibidores de la trombina, agentes antitrombóticos o compuestos intermedios. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

En el documento WO 99/24035 se describen benzotiazolcarboxamidas como inhibidores de proteína tirosina quinasa. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

- 10 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.

- 15 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.

El documento US 2003/0139431 se refiere al uso de derivados 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.

- 20 En el documento WO 2004/099192 se describen ácidos carboxílicos heterociclo 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.

- 25 El documento WO 2005/023761 va dirigido a inhibidores de citoquinas que son útiles para el tratamiento de la artritis reumatoide y colitis ulcerosa. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

- 30 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.

El documento WO 2006/066879 se refiere a compuestos benzoheterocíclicos como moduladores de canales de potasio activados por voltaje. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

- 35 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.

- 40 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.

En el documento WO 2006/099379 se describen derivados de benzoimidazol, benzooxazol y benzotiazol como inhibidores de la betasecretasa. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

- 45 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.

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 la arritmia, de la fibrilación auricular, el aleteo auricular, las arritmias supraventriculares, los trastornos digestivos, la esofagitis y el asma. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

- 5 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.

- 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.
 10 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.

El WO 2008/038051 va dirigido a compuestos heterocíclicos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias o inmunológicas, como la fibrosis quística. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

- 15 El documento WO 2008/038053 trata de compuestos heterocíclicos como inhibidores de canales de potasio activados por voltaje. La solicitud de patente no menciona la inhibición de la autotaxina.

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.

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.

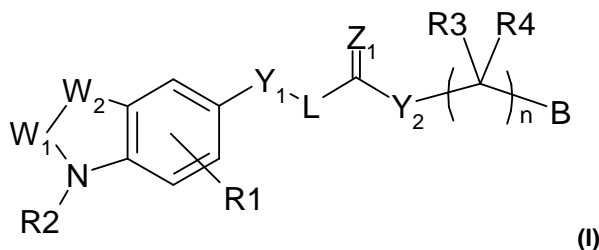
- 20 En el documento WO 2008/014286 A1 se describen fosfonatos orgánicos alquenal o alquenal sustituidos y su uso como antagonistas del receptor de LPA. Los compuestos descritos en dicho documento difieren estructuralmente de los compuestos de la presente invención.

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

25 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 un compuesto según la fórmula (I)



30 donde:

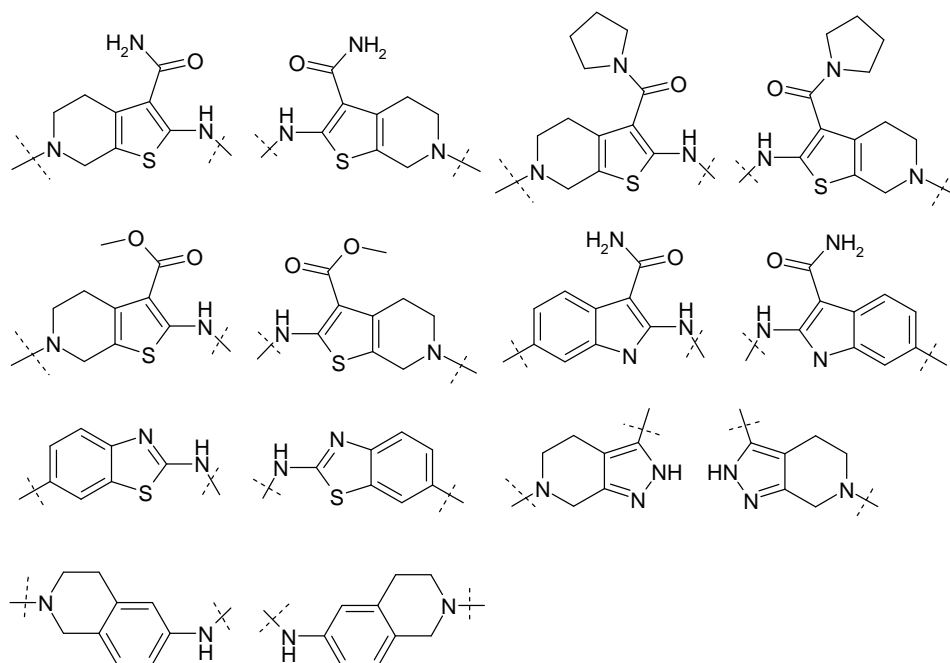
W_1, W_2 juntos forman independientemente «-N=N-, -C(O)-O-»;

Y_1 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(O)-, -C(S)-, -N(R10)-C(O)-, -C(O)-N(R11)-, -C(R12)(R13)- y enlace sencillo»;

35 Y_2 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(R14)(R15)-, -O-, -N(R16)-, -C(O)-NH- y enlace sencillo»;

Z_1 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «O, S y N(R17)»;

L se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por:



B se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «arilo», en donde el «arilo» puede estar sustituido independientemente con uno o más sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados a partir del grupo compuesto por:

5 (i) «hidrógeno, alquilo, alquilo (C₉-C₃₀), cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -N₃, -NH₂, -NHX1, -NX2X3, -NO₂, -OH, -OCF₃, -SCF₃, -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 y -C(O)-C(S)-NX111X112»;

25 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»;

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;

R1, R2, R3, R4, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16 y R17 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, heterociclilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, halógeno, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CF₃, -N₃, -NH₂, -NHA1, -NA2A3, -NO₂, -OH, -OCF₃, -SCF₃, -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 y -C(O)-C(S)-NA111A112»;

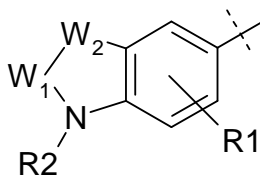
en donde A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, A47, A48, A49, A50, A51, A52, A53, A54, A55, A56, A57, A58, A59, A60, A61, 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»;

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;

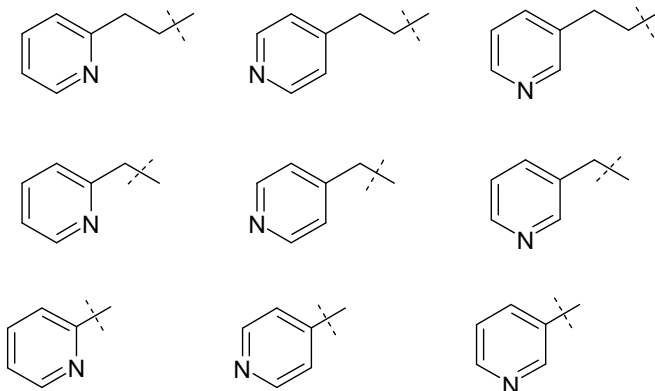
n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

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

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:



se sustituye independientemente por un grupo químico seleccionado a partir del grupo compuesto por:



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

En una realización preferida se proporciona un compuesto según la fórmula (I) y las realizaciones anteriores, donde:

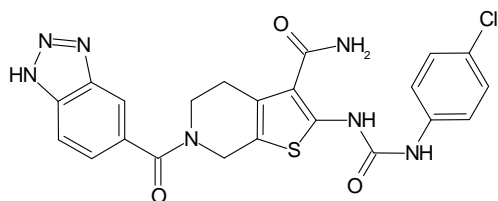
- 5 W_1, W_2 juntos forman independientemente «-N=N-, -C(O)-O-»;
- Y_1 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(O)-, -N(R10)-C(O)-, -C(O)-N(R11)-, -OC(O)- y enlace sencillo»;
- Z_1 es independientemente «O»;
- 10 **B** se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «4-clorofenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometilsulfanil-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo, 3,5-bis-trifluorometil-fenilo, 4-isopropilfenilo, 4-terc-butil-fenilo, 3,5-diclorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-cloro-fenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-nitro-fenilo, 4-bromofenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo y 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilo»;
- 15 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}$ y R_{15} se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «hidrógeno, alquilo, metilo, isopropilo, terc-butilo, halógeno, -F, -Br, -Cl, -CN, -CF₃, -SF₃, -OF₃, -O-alquilo, -O-metilo, -NO₂ y -S(O)₂-metilo»;
- V se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «hidrógeno, alquilo, metilo, isopropilo, terc-butilo, halógeno, -F, -Br, -Cl, -CN, -CF₃, -SF₃, -OH, -O-alquilo, -O-metilo y -NO₂, -S(O)₂-metilo»;
- 20 n es independientemente 0, 1 o 2;

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

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

Compuesto

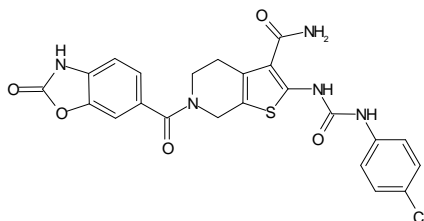
1



Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

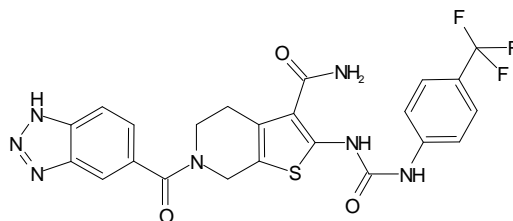
2



Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-(2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

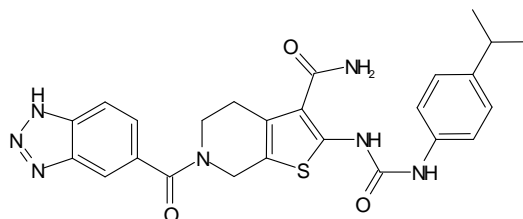
3



Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

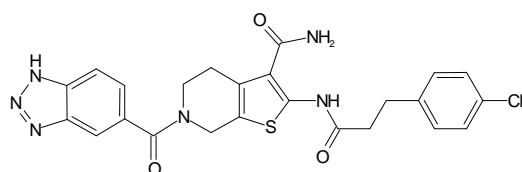
4



Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

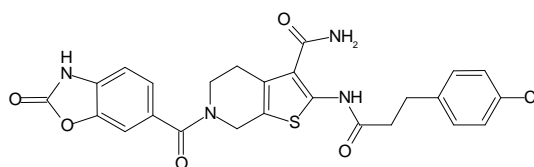
5



Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-clorofenil)-propionilamino]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

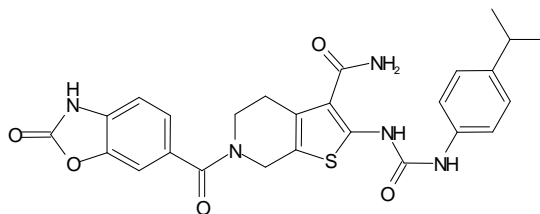
6



Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-propionilamino]-6-(2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

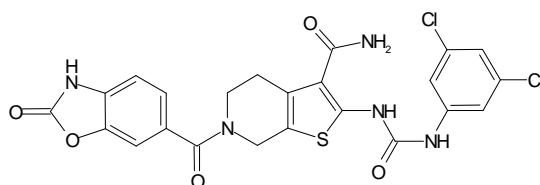
7



Amida del ácido 2-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-6-(2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

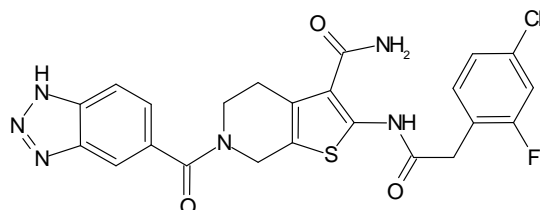
8



Amida del ácido 2-[3-(3,5-diclorofenil)-ureido]-6-(2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

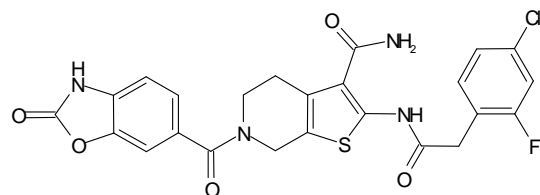
9



Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

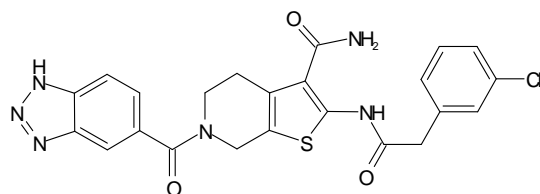
10



Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

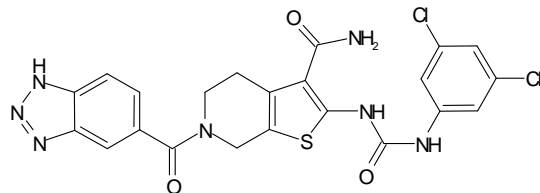
11



Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[2-(3-clorofenil)-acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

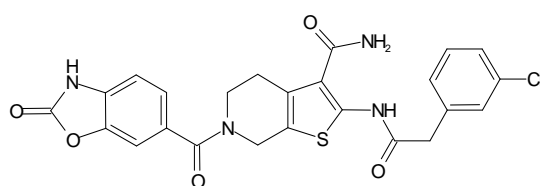
12



Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(3,5-diclorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

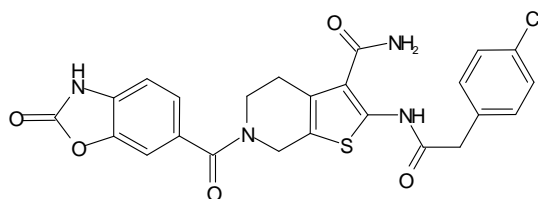
13



Amida del ácido 2-[2-(3-clorofenil)-acetilamino]-6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

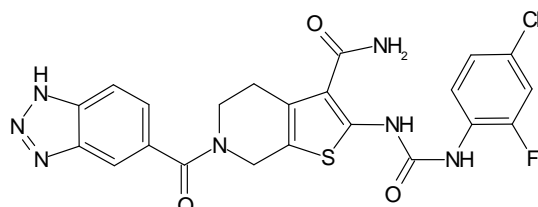
14



Amida del ácido 2-[2-(4-clorofenil)-acetilamino]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilico

Compuesto

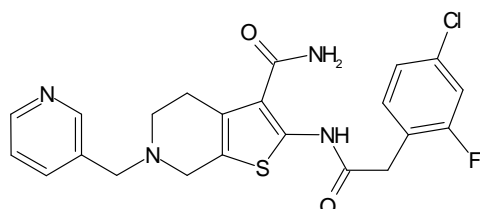
15



Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilico

Compuesto

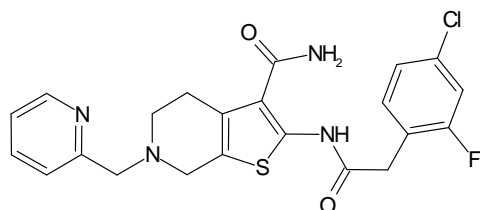
16



Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-piridin-3-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilico

Compuesto

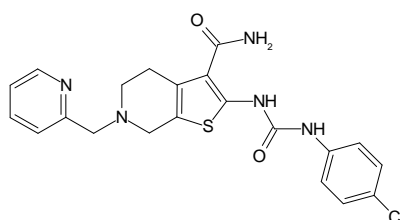
17



Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-piridin-2-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilico

Compuesto

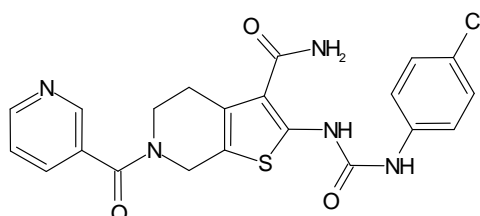
18



Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-piridin-2-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilico

Compuesto

19



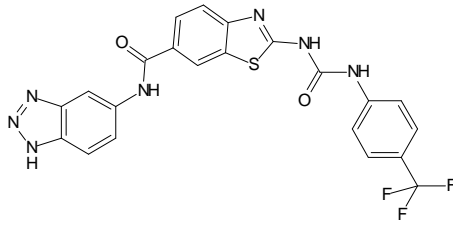
Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-(piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxilico

Compuesto		<p>Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-piridin-4-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico</p>
Compuesto		<p>Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-piridin-4-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico</p>
Compuesto		<p>Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-(2-piridin-3-il-acetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico</p>
Compuesto		<p>Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-(2-piridin-4-il-acetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico</p>
Compuesto		<p>Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-(3-piridin-2-il-propionil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico</p>
Compuesto		<p>Éster metílico del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico</p>

Compuesto		<p>Éster metílico del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno-[2,3-c]piridin-3-carboxílico</p>
26		
Compuesto		<p>1-[6-(1H-Benzotriazol-5-carbonil)-3-(pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-il]-3-(4-clorofenil)-urea</p>
27		
Compuesto		<p>3-Amida 6-[(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida] del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-1H-indol-3,6-dicarboxílico</p>
28		
Compuesto		<p>(2-Oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-benzotiazol-6-carboxílico</p>
29		
Compuesto		<p>(2-Oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida del ácido 2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-benzotiazol-6-carboxílico</p>
30		
Compuesto		<p>(2-Oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida del ácido 2-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-benzotiazol-6-carboxílico</p>
31		

Compuesto

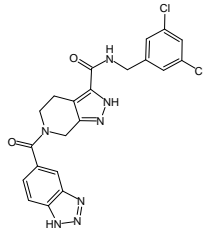
32



(1H-Benzotriazol-5-il)-
amida del ácido 2-[3-(4-
trifluorometil-fenil)-ureido]-
benzotiazol-6-carboxílico

Compuesto

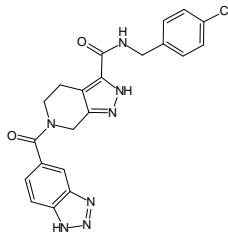
33



3,5-Dicloro-bencilamida
del ácido 6-(1H-
benzotriazol-5-carbonil)-
4,5,6,7-tetrahidro-2H-
pirazolo[3,4-c]piridin-3-
carboxílico

Compuesto

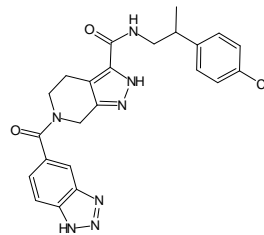
34



4-Cloro-bencilamida del
ácido 6-(1H-benzotriazol-
5-carbonil)-4,5,6,7-tetra-
hidro-2H-pirazolo[3,4-c]-
piridin-3-carboxílico

Compuesto

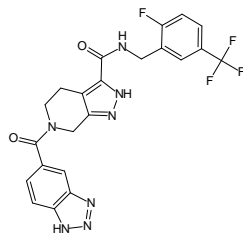
35



[2-(4-Clorofenil)-propil]-
amida del ácido 6-(1H-
benzotriazol-5-carbonil)-
4,5,6,7-tetrahidro-2H-
pirazolo[3,4-c]piridin-3-
carboxílico

Compuesto

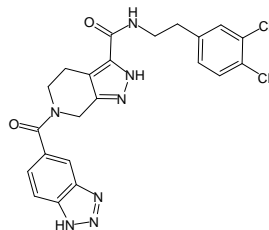
36



2-Fluoro-5-trifluorometil-
bencilamida del ácido 6-
(1H-benzotriazol-5-
carbonil)-4,5,6,7-tetra-
hidro-2H-pirazolo[3,4-c]-
piridin-3-carboxílico

Compuesto

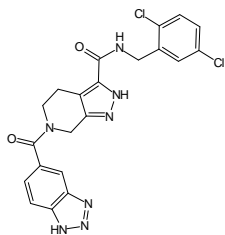
37



[2-(3,4-Diclorofenil)-etil]-
amida del ácido 6-(1H-
benzotriazol-5-carbonil)-
4,5,6,7-tetrahidro-2H-
pirazolo[3,4-c]piridin-3-
carboxílico

Compuesto

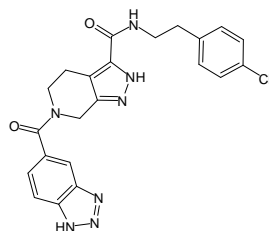
38



2,5-Dicloro-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

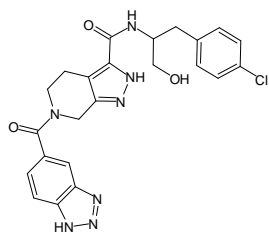
39



[2-(4-Clorofenil)-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

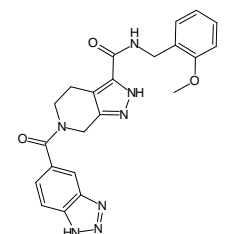
40



[2-(4-Clorofenil)-1-hidroximetil-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

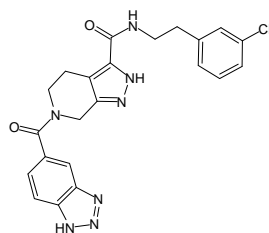
41



2-Metoxi-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

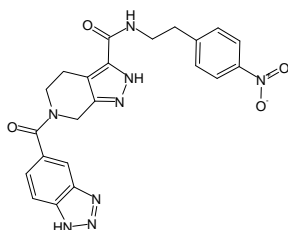
42



[2-(3-Clorofenil)-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

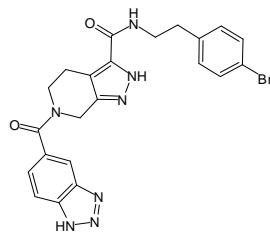
43



[2-(4-Nitro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

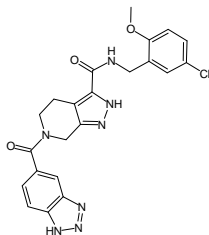
44



[2-(4-Bromofenil)-etil]-
amida del ácido 6-(1H-
benzotriazol-5-carbonil)-
4,5,6,7-tetrahidro-2H-
pirazolo[3,4-c]piridin-3-
carboxílico

Compuesto

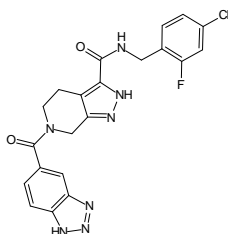
45



5-Cloro-2-metoxi-
bencilamida del ácido 6-
(1H-benzotriazol-5-
carbonil)-4,5,6,7-tetra-
hidro-2H-pirazolo[3,4-c]-
piridin-3-carboxílico

Compuesto

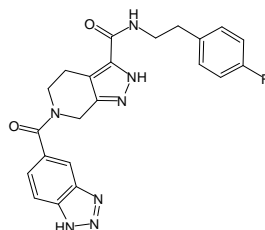
46



4-Cloro-2-fluoro-
bencilamida del ácido 6-
(1H-benzotriazol-5-
carbonil)-4,5,6,7-tetra-
hidro-2H-pirazolo[3,4-c]-
piridin-3-carboxílico

Compuesto

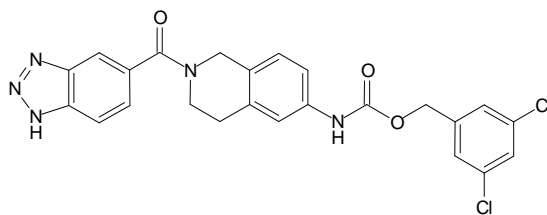
47



[2-(4-Fluorofenil)-etil]-
amida del ácido 6-(1H-
benzotriazol-5-carbonil)-
4,5,6,7-tetrahidro-2H-
pirazolo[3,4-c]piridin-3-
carboxílico

Compuesto

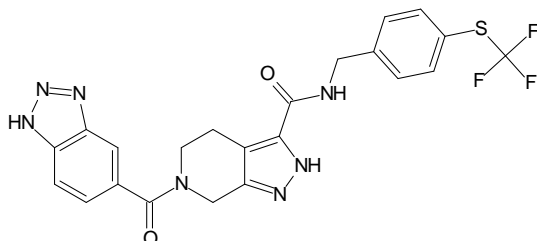
48



Éster 3,5-dicloro-bencílico
del ácido [2-(1H-
benzotriazol-5-carbonil)-
1,2,3,4-tetrahidro-
isoquinolin-6-il]-carbámico

Compuesto

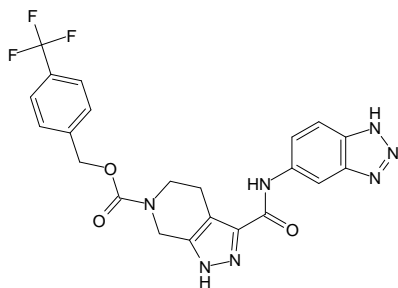
49



4-Trifluorometilsulfanil-
bencilamida del ácido 6-
(1H-benzotriazol-5-
carbonil)-4,5,6,7-tetra-
hidro-2H-pirazolo[3,4-c]-
piridin-3-carboxílico

Compuesto

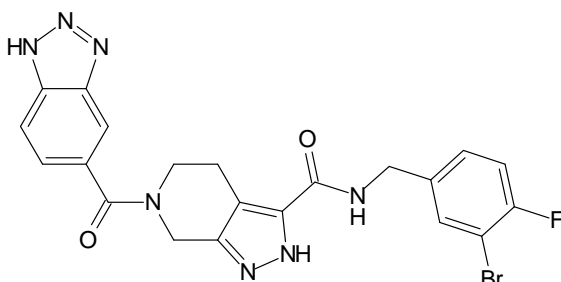
50



Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-il-carbamóil)-1,4,5,7-tetra-hidro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico

Compuesto

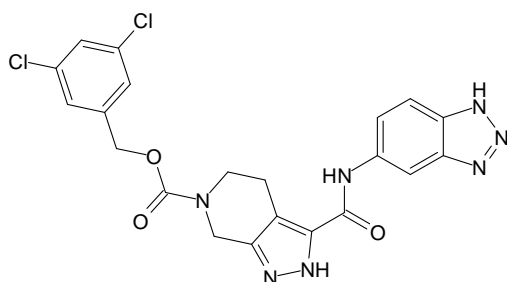
51



3-Bromo-4-fluoro-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-pirazolo[3,4-c]-piridin-3-carboxílico

Compuesto

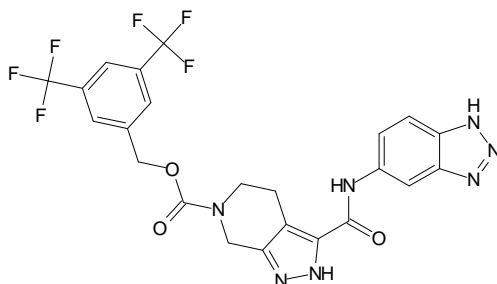
52



Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-il-carbamóil)-2,4,5,7-tetra-hidro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico

Compuesto

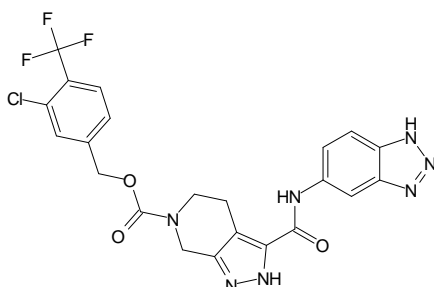
53



Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-il-carbamóil)-2,4,5,7-tetra-hidro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico

Compuesto

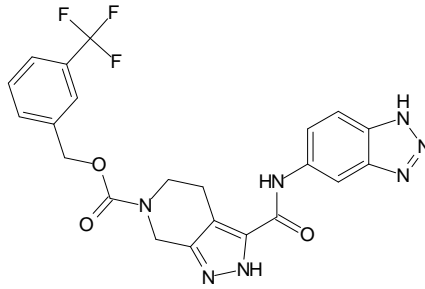
54



Éster 3-cloro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-il-carbamóil)-2,4,5,7-tetra-hidro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico

Compuesto

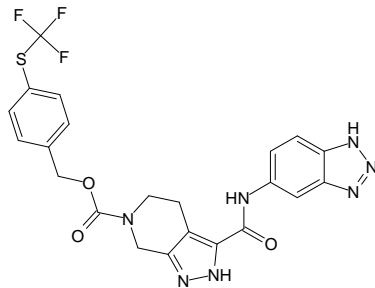
55



Éster 3-trifluorometil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-il-carbamoil)-2,4,5,7-tetra-hidro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico

Compuesto

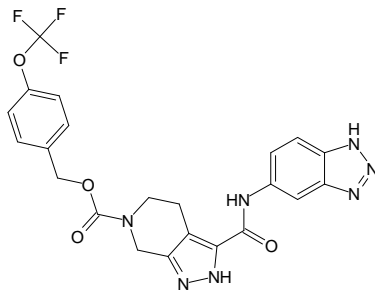
56



Éster 4-trifluorometil-sulfanil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-il-carbamoil)-2,4,5,7-tetra-hidro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico

Compuesto

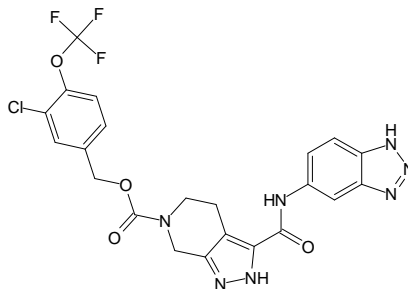
57



Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-il-carbamoil)-2,4,5,7-tetra-hidro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico

Compuesto

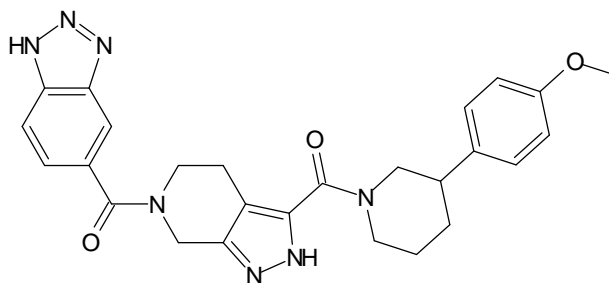
58



Éster 3-cloro-4-trifluorometoxibencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-il-carbamoil)-2,4,5,7-tetra-hidro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico

Compuesto

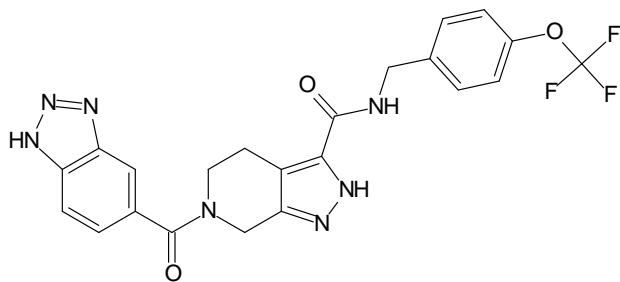
59



(1H-Benzotriazol-5-il)-{3-[3-(4-metoxifenil)-piperidin-1-carbonil]-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo-[3,4-c]piridin-6-il)-metanona

Compuesto

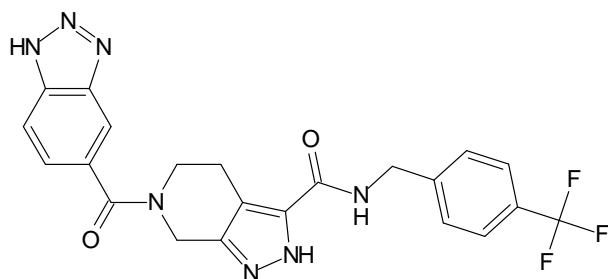
60



4-Trifluorometoxibencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

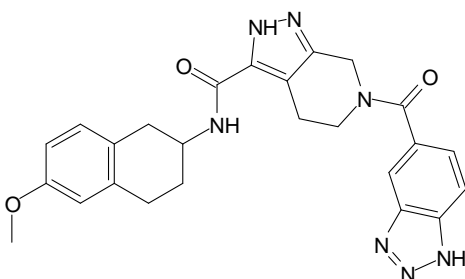
61



4-Trifluorometilbencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

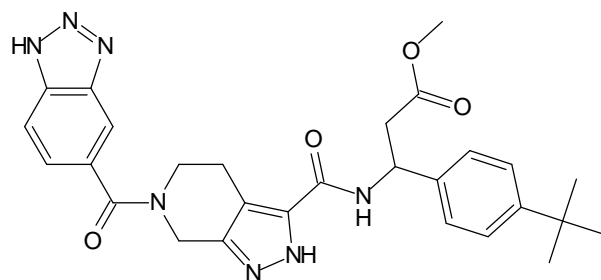
62



(6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

63



Éster metílico del ácido 3-{{6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carbonil}-amino}-3-(4-terc-butil-fenil)propiónico

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.

5 Todos los compuestos descritos genérica o explícitamente arriba, incluyendo subgrupos/realizaciones preferidas de la fórmula (I) y los compuestos 1 a 63 descritos en este documento, se denominan a partir de ahora compuestos de la (presente) invención.

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.

10 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 tiene sustituyentes.

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, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí y no es necesario que sean idénticos.

Los términos «alquilo» o «A», así como otros grupos que tienen el prefijo «alq» o «alc» para los fines de esta invención se refieren a radicales de hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que se pueden estar ramificados o de cadena lineal y tener preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono, es decir, alcanilos C₁-C₈, alquénilos C₂-C₈ y alquínilos C₂-C₈. Los alquénilos tienen al menos un doble enlace C-C y los alquínilos al menos un triple enlace C-C. Los alquínilos 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, etilenilo (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂; -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, octadienilo, octadecenilo, octadec-9-enilo, icosenilo, icos-11-enilo, docosenilo, docos-13-enilo, (Z)-icos-11-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 y terc-butilo.

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, alquénilos C₉-C₃₀ y alquínilos C₉-C₃₀. Los alquénilos C₉-C₃₀ tienen al menos un doble enlace C-C y los alquínilos C₉-C₃₀ al menos un triple enlace C-C. Los alquínilos 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-docosenilo (erucilo), trans-13-dicosenilo (brasidilo), cis-15-tetracosenilo (nervonilo) y trans-15-tetracosenilo.

El término «cicloalquilo» a los fines de esta invención se refiere a grupos/radicales de hidrocarburos cíclicos 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 heterociclilo como se define en este documento mediante cualquier átomo posible y deseado del anillo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier miembro del anillo posible del radical cicloalquilo. Ejemplos de radicales cicloalquilo adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, 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.

El término «heterociclilo» 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 cualquier otro modo. Estos radicales «heterociclilo» pueden estar unidos a través de cualquier átomo del anillo. El término «heterociclilo» 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 «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera de los átomos del anillo deseado y posible del radical heterociclilo. La unión a los compuestos de fórmula general puede efectuarse a través de cualquier átomo del anillo posible del radical heterociclilo. Son ejemplos de radicales «heterociclilo» adecuados pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropiranilo, indolinilo, indolinilmetilo, imidazolidinilo y 2-aza-biciclo[2.2.2]octanilo.

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 «heterociclilo» 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 de radicales «arilo» adecuados 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.

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 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», «alquiheterociclilo», «heterociclilalquilo», «alquilarilo», «arilalquilo», «alquiheteroarilo» y «heteroarilalquilo» significa que alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo son cada uno como se define anteriormente y el radical cicloalquilo, heterociclilo, arilo y 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 ejemplos 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 piperacíniloxi.

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 «alcoxycarbonilo» o «alquiloxycarbonilo» 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 «alcoxialquilo» a los fines de esta invención se refiere a un grupo «alquil-O-alquilo», 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 halógeno» o «Hal» a los fines de esta invención se refieren a uno o, cuando sea pertinente, a 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).

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

El término «composición», como en composición farmacéutica, a los fines de esta invención pretende abarcar un producto que comprende el principio (o principios) activo y el principio (o principios) inerte 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 principios, o de la disociación de uno o más de los principios, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los principios. 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.

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.

Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» se refiere a cualquier cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, por ejemplo, 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.

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.

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.

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

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 biológica y realmente activa se libera solo mediante el metabolismo. Cualquier compuesto que pueda convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, los compuestos de la invención) es un profármaco incluido en el alcance y el espíritu de la invención.

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

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

Estas referencias se incorporan en el presente documento por referencia.

Además se sabe 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 de 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 alcance y el espíritu de la invención.

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 forma 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 sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, 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 moléculas de solvato o 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 de orden 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 encontrarse en diversas formas polimórficas y determinadas modificaciones pueden, además, ser metaestables. Todas estas formas polimórficas de los compuestos se considerarán pertenecientes a la invención.

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

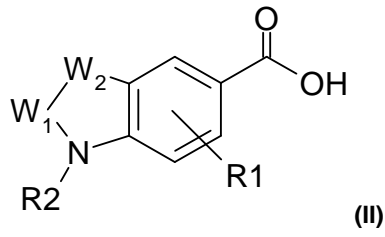
Debido a su sorprendente inhibición enzimática potente y/o selectiva, los compuestos de la invención pueden administrarse de forma ventajosa a dosis más bajas en comparación con otros inhibidores menos potentes o selectivos de la técnica previa mientras que siguen alcanzando efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, esta reducción de dosis puede llevar de forma ventajosa a menos, o incluso nulos, efectos farmacológicos adversos. 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 misma 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 .

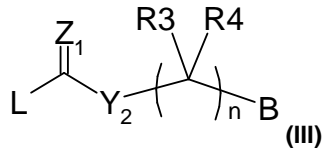
Los términos «inhibición y/o retraso» pretenden hacer referencia al objetivo de la presente invención de la siguiente forma: «inhibición y/o retraso parciales o completos». En este caso, están dentro del conocimiento especializado del experto medio en la materia medir y determinar dicha inhibición y/o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

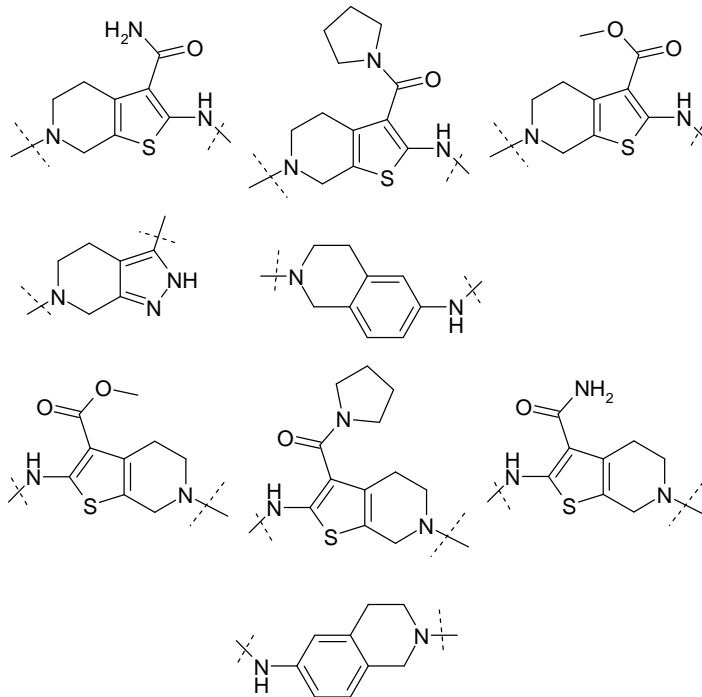
(a) reacción de un compuesto de fórmula (II),



donde W_1 , W_2 , R_1 y R_2 tienen los significados indicados en este documento, con un compuesto de fórmula (II)



donde L se selecciona a partir del grupo compuesto por:

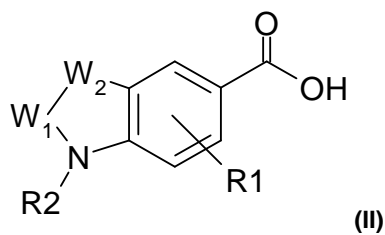


5

y donde Z_1 , Y_2 , R_3 , R_4 , B y n tienen los significados indicados en este documento, para producir un compuesto según la fórmula (I) como se indica en este documento, en la que Y_1 indica «-C(O)-»;

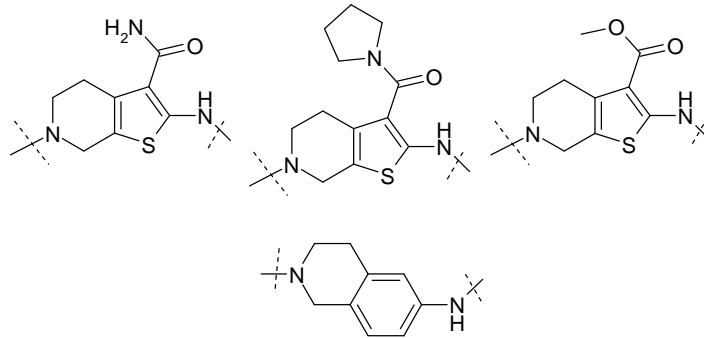
o

(b) reacción de un compuesto de fórmula (II)

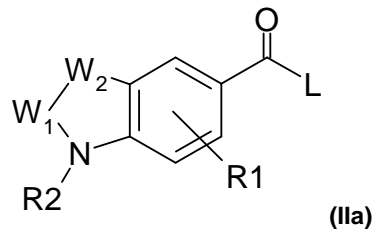


10

donde W_1 , W_2 , R_1 y R_2 tienen los significados que se indican en este documento, con un compuesto L seleccionado a partir del grupo compuesto por:



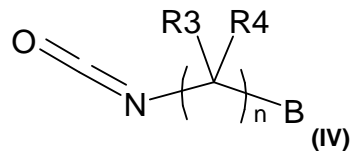
para producir un compuesto de fórmula (IIa)



5

donde W_1 , W_2 , R_1 y R_2 tienen los significados indicados en este documento;

reacción adicional del compuesto de fórmula (IIa) con un compuesto de fórmula (IV)

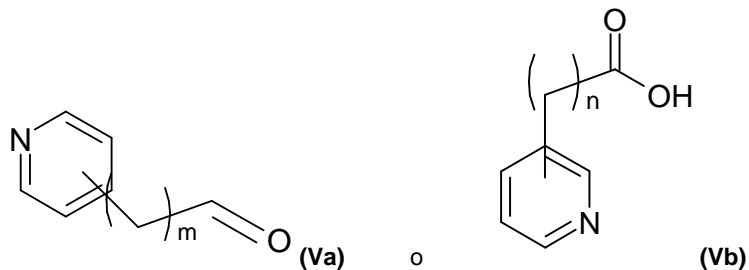


10

donde R_3 , R_4 , B y n tienen los significados indicados en este documento, para producir un compuesto según la fórmula (I) como se indica en este documento, en la que Z_1 indica «O», Y_2 indica «-N(R16)-» y $R16$ indica «H»;

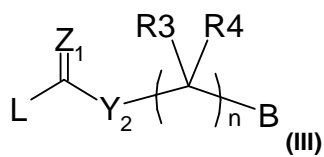
o

(c) reacción de un compuesto de fórmula (Va) o (Vb)

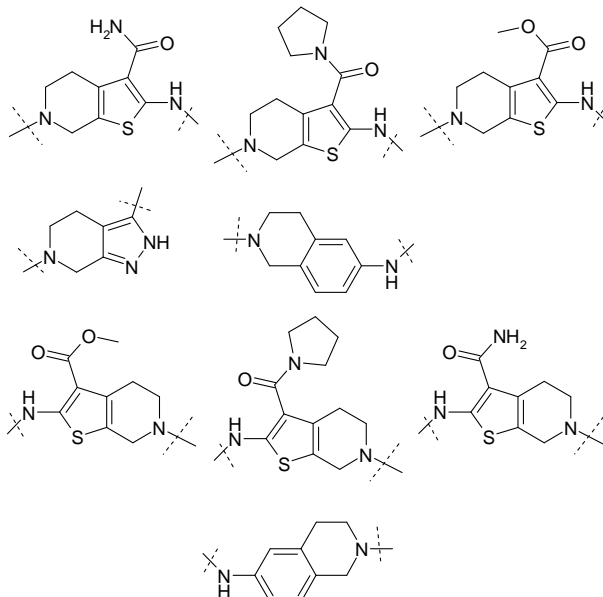


15

donde m y n son independientemente 0, 1 o 2, con un compuesto de fórmula (III)



donde L se selecciona a partir del grupo compuesto por:



5

y donde Z₁, Y₂, R₃, R₄, B y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1, para producir un compuesto según la fórmula (I) como se indica en las reivindicaciones 1 y 2, en la que Y₁ indica «-C(R₁₂)(R₁₃)-» y R₁₂ y R₁₃ indican ambos «H» o Y₁ indica «-C(O)-»;

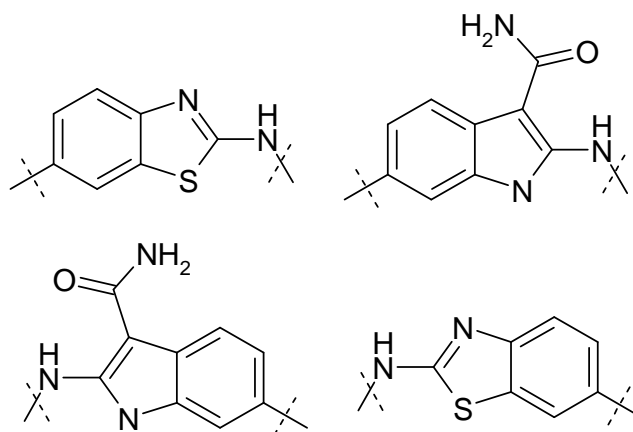
o

(d) reacción de un compuesto de fórmula (VI)

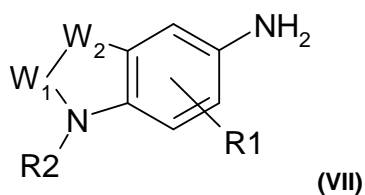


10

donde L se selecciona a partir del grupo compuesto por:

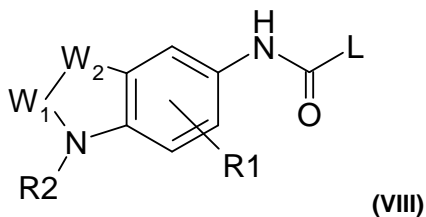


con un compuesto de fórmula (VII)



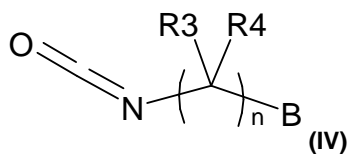
donde W_1 , W_2 , R_1 y R_2 tienen los significados indicados en este documento;

para producir un compuesto de fórmula (VIII)



5 donde W_1 , W_2 , R_1 y R_2 tienen los significados indicados en este documento;

reacción adicional del compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (IV)

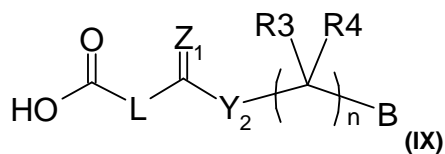


donde R_3 , R_4 , B y n tienen los significados indicados en este documento, para producir un compuesto según la fórmula (I) como se indica en este documento, en la que Y_1 indica «-N(R10)-C(O)-», R_{10} indica «H», Z_1 indica «O», Y_2 indica «-N(R16)-» y R_{16} indica «H»;

10

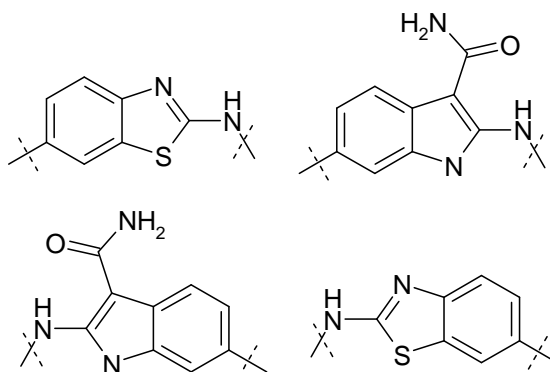
o

(e) reacción de un compuesto de fórmula (IX)

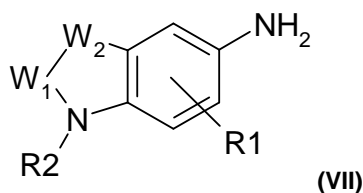


15

donde L se selecciona a partir del grupo compuesto por:



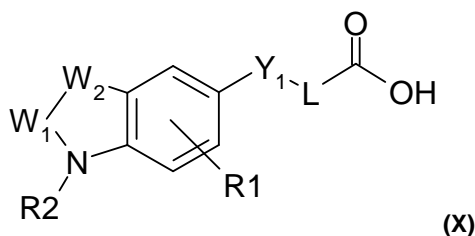
y donde Z₁, Y₂, R₃, R₄, B y n tienen los significados indicados en este documento, con un compuesto de fórmula (VII)



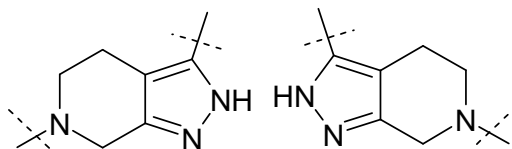
5 donde W₁, W₂, R₁ y R₂ tienen los significados indicados en este documento, para producir un compuesto según la fórmula (I) como se indica en este documento, en la que Y₁ indica «-N(R₁₀)-C(O)-» y R₁₀ indica «H»;

o

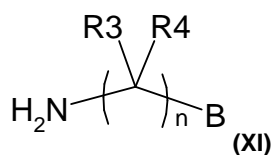
(f) reacción de un compuesto de fórmula (X)



10 donde W₁, W₂, R₁, R₂ e Y₁ tienen los significados que se indican en este documento, donde L se selecciona a partir del grupo compuesto por:



con un compuesto de fórmula (XI)



15 donde R₃, R₄, B y n tienen los significados indicados en este documento, para producir un compuesto según la fórmula (I) como se indica en este documento, en la que Z₁ indica «O», Y₂ indica «-N(R₁₆)-» y R₁₆ indica «H».

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.

20 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.

25 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.

- 5 Los materiales de partida para el proceso reivindicado también pueden, si se desea, obtenerse *in situ*, sin aislarlos 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 etapas.

Preferiblemente, la reacción de los compuestos tiene lugar en presencia de un solvente idóneo, que preferiblemente es inerte en las condiciones respectivas de reacción. Son ejemplos de solventes idóneos 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 terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monoetilico 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 nitrobenceno; 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 idóneos 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).

- 20 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 idóneos se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, realizando un seguimiento de la reacción. En función de las temperaturas de reacción proporcionadas anteriormente, los tiempos de reacción idóneos 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 idóneos 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 paraclorofenoisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa 1-fosfato, ácidos naftalenmono y disulfónico o ácido laurilsulfúrico.

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

45 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 sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico). Las sales idóneas son además sales de amonio sustituidas, por ejemplo, las sales dimetil, dietil y diisopropilamonio, sales monoetanol, dietanol y diisopropanolamonio, sales ciclohexilo y dicitclohexilamonio, sales dibenciletildiamonio, además, por ejemplo, de sales con arginina o lisina.

50 Si se desea, las bases libres de los compuestos de la invención pueden liberarse de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico, 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 idóneas son hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos o bases orgánicas en forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

55

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 técnica se conocen dichos procedimientos idóneos, 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 objetivo 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 corpus, 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, arteriosclerosis, 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.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con una o más sustancias activas (principios, fármacos) adicionales en el tratamiento, prevención, supresión o mejoría de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la invención o las otras sustancias 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 usan 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.

Entre los ejemplos de otras sustancias activas (principios, fármacos) que pueden administrarse en combinación con un compuesto de la invención y administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica se incluyen, aunque no exclusivamente, las clases de compuestos y compuestos específicos enumerados en la tabla 1:

Tabla 1		
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Lomustina
	Busulfano	Procarbazina
	Ifosfamida	Altretamina
	Melfalano	Fosfato de estramustina
	Hexametilmelamina	Mecloretamina
	Tiotepa	Estreptozocina
	Clorambucilo	Temozolomida
	Dacarbazina	Semustina
	Carmustina	
Agentes de platino	Cisplatino	Carboplatino
	Oxaliplatino	ZD-0473 (AnorMED)
	Espiropatino	Lobaplatino (AeternaZentaris)
	Carboxifalatoplatino	Satraplatino (Johnson Matthey)
	Tetraplatino	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
	Ormiplatino	SM-11355 (Sumitomo)
	Iproplatino	AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacidina	Tomudex
	Gemcitabina	Trimetrexato
	Capecitabina	Deoxicoformicina
	5-Fluorouracilo	Fludarabina
	Floxuridina	Pentostatina
	2-Clordesoxiadenosina	Raltitrexede
	6-Mercaptopurina	Hidroxiurea
	6-Tioguanina	Decitabina (SuperGen)
	Citarabina	Clofarabina (Bioenvision)
	2-Fluordesoxicidina	Irofulveno (MGI Pharma)

ES 2 547 124 T3

	Metotrexato	DMDC (Hoffmann-La Roche)
	Idatrexato	Etinilcitudina (Taiho)
Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina	Rubitecano (SuperGen)
	Epirubicina	Exatecanmesilato (Daiichi)
	Etopósido	Quinamed (ChemGenex)
	Tenipósido o mitoxantrona	Gimatecano (Sigma- Tau)
	Irinotecán (CPT-11)	Diflomotecano (Beaufour-Ipsen)
	7-Etil-10-hidroxicamptotecina	TAS-103 (Taiho)
	Topotecán	Elsamitrucina (Spectrum)
	Dexrazoxanet (TopoTarget)	J-107088 (Merck & Co)
	Pixantrona (Novuspharna)	BNP-1350 (BioNumerik)
	Rebecamicina-análogo (Exelixis)	CKD-602 (Chong Kun Dang)
	BBR-3576 (Novuspharna)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomycin D)	Amonafida
	Doxorubicina (Adriamicina)	Azonafida
	Desoxirubicina	Antrapirazol
	Valrubicina	Oxantrazol
	Daunorubicina (Daunomicina)	Losoxantrona
	Epirubicina	Sulfato de bleomicina (Blenoxan)
	Terarubicina	Ácido bleomicínico
	Idarubicina	Bleomicina A
	Rubidazona	Bleomicina B
	Plicamicina	Mitomicina C
	Porfiromicina	MEN-10755 (Menarini)
	Cianomorfolinodoxorubicina	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
	Mitoxantrona (Novantron)	
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel	SB 408075 (GlaxoSmithKline)

ES 2 547 124 T3

	Docetaxel	E7010 (Abbott)
	Colchicina	PG-TXL (Cell Therapeutics)
	Vinblastina	IDN 5109 (Bayer)
	Vincristina	A 105972 (Abbott)
	Vinorelbina	A 204197 (Abbott)
	Vindesina	LU 223651 (BASF)
	Dolastatina 10 (NCI)	D 24851 (ASTA Medica)
	Rizoxina (Fujisawa)	ER-86526 (Eisai)
	Mivobulina (Warner-Lambert)	Combretastatina A4 (BMS)
	Cemadotina (BASF)	Isohomohalicondrina-B (PharmaMar)
	RPR 109881A (Aventis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	TXD 258 (Aventis)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	Epotilón B (Novartis)	AZ10992 (Asahi)
	T 900607 (Tularik)	IDN-5109 (Indena)
	T 138067 (Tularik)	AVLB (Prescient NeuroPharma)
	Criptoficina 52 (Eli Lilly)	Azaepotilona B (BMS)
	Vinflunina (Fabre)	BNP-7787 (BioNumerik)
	Auristatina PE (Teikoku Hormone)	CA-4-Profármaco (OXiGENE)
	BMS 247550 (BMS)	Dolastatina-10 (NrH)
	BMS 184476 (BMS)	CA-4 (OXiGENE)
	BMS 188797 (BMS)	
	Taxoprexina (Protarga)	
Inhibidores de la aromatasa	Aminoglutetimida	Exemestano
	Letrozol	Atamestano (BioMedicines)
	Anastrozol	YM-511 (Yamanouchi)
	Formestano	
Inhibidores de la timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly)	Nolatrexed (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)

ES 2 547 124 T3

Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + ³² P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotretotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de la farnesiltransferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Ionafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perílico (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 la histona acetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloioximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
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)

ES 2 547 124 T3

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 Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna contra el melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia dexosoma (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 Metiltestosterona Dietilestilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprólido Goserelina Leuporelina Cetrorelix Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed)

ES 2 547 124 T3

	Dexametasona	Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Gadolinio motexafina (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafrina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de la tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (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	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulantes de	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (inhibidor de NF-

CYP450, Bavarian Nordic)	kappaB, Encore)
GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)
Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton)	Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina-D, Leo)
Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)
PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)	Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
Tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences)	Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)
Histamina (agonista del receptor H2 de histamina, Maxim)	Indisulam (estimulante de p53, Eisai)
Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)
Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)	Rituximab (anticuerpo anti-CD20, Genentech)
SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (anticuerpo anti-CD33, Wyeth Ayerst)
CCI-779 (inhibidor de la quinasa mTOR, Wyeth)	PG2 (potenciador de hematopoyesis, Pharmagenesis)
Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (irrigación oral de triclosano, Endo)
CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)
AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	SN-4071 (fármaco para el sarcoma, Signature BioScience)
WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Willex)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)
PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (potenciador de la apoptosis, Procyon)
Bortezomib (inhibidor de proteosomas, Millennium)	Doranidazol (potenciador de la apoptosis, Pola)
SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik)	Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)
PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (potenciador de la apoptosis, MAXIA)
Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)	Apomina (potenciador de la apoptosis, ILEX Oncology)
	Urocidina (potenciador de la

	Briostatina-1 (estimulante de PKC, apoptosis, Bioniche) GPC Biotech)	Ro-31-7453 (potenciador de la apoptosis, La Roche)
	CDA-II (potenciador de la apoptosis, Everlife)	Brostallicina (potenciador de la apoptosis, Pharmacia)
	SDX-101 (potenciador de la apoptosis, Salmedix)	
	Ceflatonina (potenciador de la apoptosis, ChemGenex)	

5 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 proteíntransferasa, 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 los expertos en la materia (documento WO 00/61186).

10 El término «moduladores de receptores de estrógenos» a lo largo de la presente invención se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de los estrógenos 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, fluvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-(2-(1-piperidinil)etoxi]fenil)-2H-1-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetil-propanoato, 4,4'-dihidroibenzofenon-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.

20 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-difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

25 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, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis-[diamina(cloro)platino(II)]-tetracloruro, diarizidinilespermina, trióxido de arsénio, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastón, 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).

35 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, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-k]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, 5 (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-hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]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(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxan-ten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[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, emitetur, tiazofurina, decitabina, 15 nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicidina, N-[5-(2,3-dihidrobenzofuril)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]tiazin-6-il-(S)-etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, 20 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 dentro de «inhibidores de la angiogénesis», como trastuzumab, así como genes supresores de tumores, como p53.

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

En una realización preferida al menos una sustancia farmacológicamente activa es una sustancia como se describe en este documento.

30 En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, donde el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.

En una realización preferida al menos una sustancia farmacológicamente activa es una sustancia como se describe en este documento.

35 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.

40 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 sustancia farmacéuticamente activa adicional distinta a los compuestos de la invención.

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

45 Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la fabricación 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.

50 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 una sustancia farmacológicamente activa adicional distinta a los compuestos de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que consiga 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.

Entre las formas de administración idóneas se incluyen, aunque no exclusivamente, 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 las cápsulas.

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).

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), vaciado de dicha mezcla dentro de los moldes de supositorio, endurecimiento por calor y extracción de los supositorios de los moldes.

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

En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas 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 idóneas de procesamiento se incluyen, aunque no exclusivamente, 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.

Especialmente idóneos para el uso oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, zumos o gotas; idóneos para el uso rectal son los supositorios; idóneos para el uso parenteral son las soluciones, preferiblemente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; e idóneos 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.

Son excipientes idóneos 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, alquilenglicoles, 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 cálcicos, por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato cálcico de hidrógeno, estearato de magnesio, talco, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

Si se desea, pueden añadirse agentes desintegrantes, como los almidones mencionados anteriormente y también almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido algínico 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 cálcico 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, lacas en solución y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. 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 sirva como resistencia a la desintegración en el estómago y permita que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se pueden usar 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 de 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.

Las sustancias vehículo idóneas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son idóneas 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.

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.

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.

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 para suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales como goma de tragacanto, de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Entre las formulaciones idóneas 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 ácidos grasos, por ejemplo, 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).

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

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.

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 idóneas para supositorios 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 parafínicos.

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 idóneas 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 idóneas 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 idóneas, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

Los preparados farmacéuticos pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica en 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.

Los compuestos de la invención y las sustancias activas adicionales generalmente se administran de manera análoga a los preparados comerciales. Normalmente, las dosis idóneas que son terapéuticamente eficaces están dentro del intervalo de entre 0,0005 y 1000 mg, preferiblemente entre 0,005 y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,001 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, de la gravedad de los síntomas y de 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 determinado por diversos medios. Un medio 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, burdégano, mula, liebre, conejo, gato, perro, cobaya, hámster, rata y ratón». Más preferiblemente, estos mamíferos son humanos. Los modelos animales son de interés para las investigaciones 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 ser determinada 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 celulares de una 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 ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

Anteriormente y a partir de ahora, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, «proceso habitual» 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.

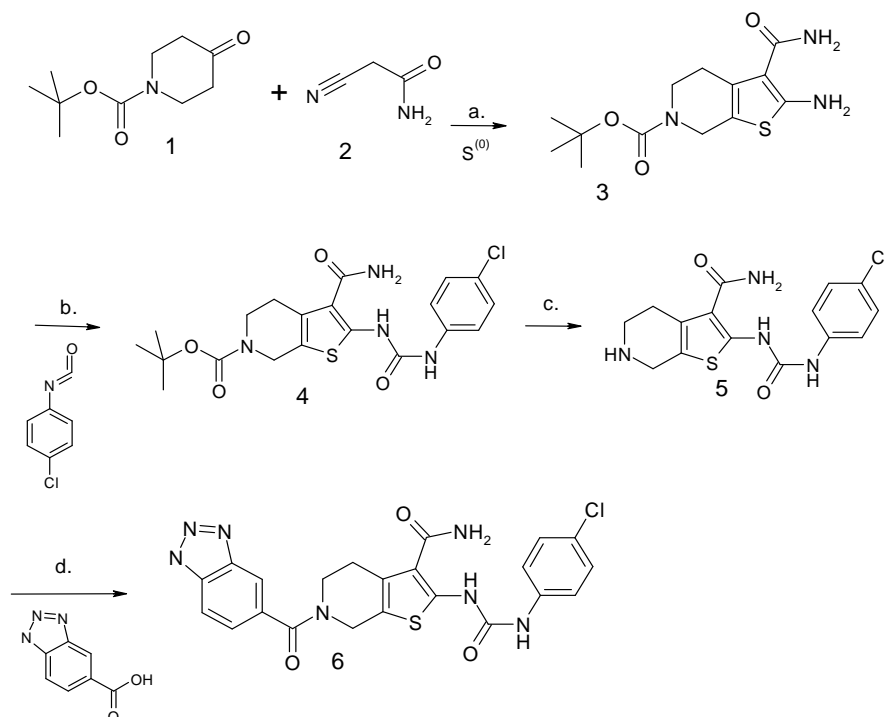
20 Ejemplos

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

25 Síntesis de la amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]-piridin-3-carboxílico (6)



a. Síntesis del éster terc-butílico del ácido 2-amino-3-carbamoil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxílico (3)

Se resuspendió el material de partida **1** (25 g; 125 mmol) en un matraz de bola de 250 ml en 125 ml de etanol abs. y se mezcló con el material de partida **2** (10,5 g; 125 mmol) y sulfuro (4,023 g; 125 mmol). Se añadieron 12,9 ml (125 mmol) de dietilamina gota a gota a la suspensión amarilla, adquiriendo por ello un color naranja. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Al día siguiente, la solución rojiza se concentró al vacío y el producto sin procesar se recrystalizó en metanol. El producto **3** deseado se obtuvo como un sólido marrón rojizo (40,7 g; 116 mmol; 93 %).

b. Síntesis del éster terc-butílico del ácido 3-carbamoil-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxílico (4)

El compuesto **3** (1,5 g; 4,3 mmol) y p-clorfenilisocianato (724 mg; 4,7 mmol) se disolvieron en piridina (12 ml) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió otro equivalente de isotiocianato (724 mg; 4,7 mmol) y la mezcla se agitó durante todo el fin de semana. El solvente se redujo al vacío y el producto sin procesar (2,3 g; 4 mmol; sólido marrón claro) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional (contenido: 79 % de compuesto **4** según el UV).

c. Síntesis de la amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (5)

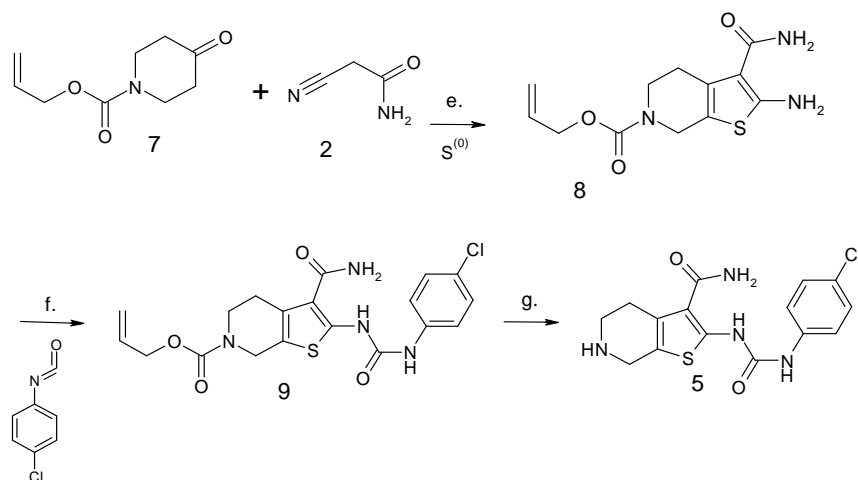
Se resuspendió el material de partida **4** (2,3 g; 4,1 mmol) en 20 ml de DCM y se mezcló con ácido trifluoroacético (TFA; 7,9 ml; 102 mmol). La solución marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 50 min. El solvente se redujo al vacío y el producto sin procesar se purificó mediante HPLC prep. (método 1).

Se combinaron las fracciones del producto y se redujo el solvente; el producto finalmente se liofilizó para producir el compuesto **5** (850 mg; 2,4 mmol; 59 %) como un sólido marrón claro.

d. Síntesis de la amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (6)

Se resuspendió el material de partida **5** (847 mg; 2,4 mmol) en DMF (8 ml) y se añadieron ácido 1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxílico (473 mg; 2,9 mmol), HOBt seco (427 mg; 2,9 mmol) y EDCI (606 mg; 2,9 mmol). La suspensión marrón se agitó a temperatura ambiente durante todo el fin de semana. Como la reacción aún no se había completado, se agitó adicionalmente a 80° durante 4 h. De este modo se formó una solución marrón. El solvente se evaporó al vacío y el producto sin procesar se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (método 1). Se combinaron las fracciones del producto, el solvente se evaporó y el producto se liofilizó. De este modo se aislaron 310 mg del producto **6** deseado (0,635 mmol; 28 %) como un sólido marrón claro y se pudieron purificar adicionalmente 58 mg más del mismo producto con el 76 % del contenido.

Como alternativa, el compuesto **5** se puede preparar usando un material de partida protegido con alloc en lugar de uno protegido con BOC:

**e. Síntesis del éster alílico del ácido 2-amino-3-carbamoil-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxílico (8)**

Los materiales de partida **7** (4 g; 22 mmol), **2** (1,8 g; 22 mmol) y sulfuro (700 mg; 22 mmol) se pesaron en un matraz de bola y se añadieron 16 ml de etanol. Se añadió dietilamina (2,2 ml; 22 mmol) gota a gota a la suspensión amarilla. La reacción se agitó durante toda la noche. El precipitado de color naranja se filtró y se identificó como el producto **8** (4 g; 11,8 mmol; 83 % del contenido, 54 % de rendimiento) que se pudo usar sin purificación adicional.

5 **f. Síntesis del éster alílico del ácido 3-carbamoil-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxílico (9)**

Se disolvió el material de partida **8** (1 g; 3,6 mmol) en 12 ml de piridina y se añadió p-clorofenil isocianato (546 mg; 3,6 mmol). La solución roja se agitó durante todo el fin de semana. El solvente se redujo en una centrifuga de vacío. El producto sin procesar se usó sin purificación adicional (sólido marrón verdoso; 1,13 mg; 65 % del contenido de compuesto **9**; 46 % de rendimiento).

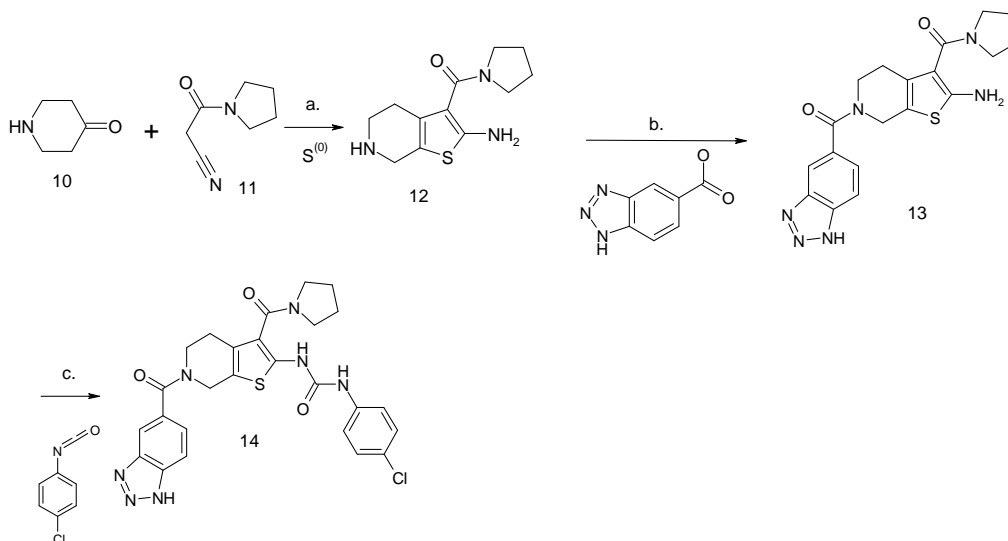
g. Síntesis de la amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (5)

Se disolvió el material de partida **9** (750 mg; 1,7 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno en 10 ml de DCM en un matraz aforado de 2 y se añadió una solución de morfolina (3 ml; 34,5 mmol) en 34,5 ml de DCM. La solución se agitó durante 5 min y, a continuación, se añadió una solución de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) (199 mg; 0,2 mmol) en 17,2 ml de DCM. Después de aproximadamente 8 min se formó una suspensión marrón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 40 min. A continuación se redujo el solvente y el producto **5** se aisló de este modo en dos fracciones: muy puro como cristales blancos (246 mg; 0,7 mmol; 41 %) y con el 56 % del contenido en un sólido marrón (250 mg; 56 % del contenido del compuesto **5**, 0,4 mmol), que contenía también subproductos que se pudieron purificar mediante HPLC prep. (método 2). Se combinaron las fracciones del producto puro, el solvente se redujo y el producto se liofilizó.

Como alternativa, como se ilustra en el ejemplo 2, los productos finales se pueden preparar sin el uso de ningún grupo protector:

Ejemplo 2

25 **Síntesis de 1-[6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-3-(pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-il]-3-(4-clorofenil)-urea (14)**



a. Síntesis de (2-amino-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-il)-pirrolidin-1-il-metanona (12)

En un matraz de bola de 100 ml con un embudo de decantación, se disolvió piridona-(4) (material de partida **10**; 1 g; 10,1 mmol) en 50 ml de etanol abs. A continuación, se añadió el material de partida **11** (1,4 g; 10,1 mmol) y sulfuro (0,3 g; 10,1 mmol). Se añadieron 2 ml de dietilamina (20,2 mmol) gota a gota a la suspensión amarilla (durante 20 min), dando lugar a una solución marrón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió otro ml de dietilamina (10,1 mmol) y la reacción se agitó durante otras 7 h. La reacción se concentró al vacío. De este modo se aisló el producto **12** deseado como una sustancia marrón viscosa (3,2 g; 75 % del contenido de compuesto **12**; 95 % de rendimiento), que se pudo usar sin purificación adicional.

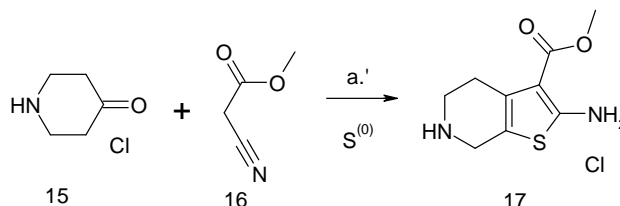
b. Síntesis de [2-amino-6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-il]-pirrolidin-1-il-metanona (13)

Se disolvió el material de partida **12** (1,6 g; 6,4 mmol) en 20 ml de DMF. A continuación se añadieron EDCI (1,46 g; 7,6 mmol) y HOBt (1,3 g; 9,5 mmol). Se añadió entonces la mitad de 1,04 g (6,4 mmol) de ácido 1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxílico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación se añadió la otra mitad de ácido 1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxílico y la mezcla de reacción se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío, obteniéndose 7 g del producto sin procesar. La solución se recogió en acetato de etilo y agua y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua y las fases acuosas combinadas se lavaron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto **13** deseado se aisló como un sólido marrón (1,2 g; 20 % del contenido; 10 % de rendimiento).

c. Síntesis de 1-[6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-3-(pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-il]-3-(4-clorofenil)-urea (14)

Se disolvió el material de partida **13** (1,2 g; 20 % del contenido; 0,6 mmol) en 5 ml de piridina y se añadió la mitad de 112 mg (0,7 mmol) de p-clorofenil isocianato. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación se añadió la otra mitad de p-clorofenil isocianato y la reacción se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se concentró entonces al vacío y de este modo, el producto sin procesar aislado se disolvió en 7 ml de DMSO y se purificó mediante HPLC prep. (método 3). Se combinaron las fracciones puras, el solvente se redujo y finalmente se liofilizó el producto. El producto **14** deseado se pudo aislar de este modo como un sólido amarillo (16,2 mg; 4 %; y 17 mg adicionales; 84 % del contenido de compuesto **14**; 4 % de rendimiento).

De forma análoga al ejemplo 2-a, se hizo reaccionar clorhidrato de piridona-(4) (**15**) con éster metílico del ácido cianoacético (**16**):

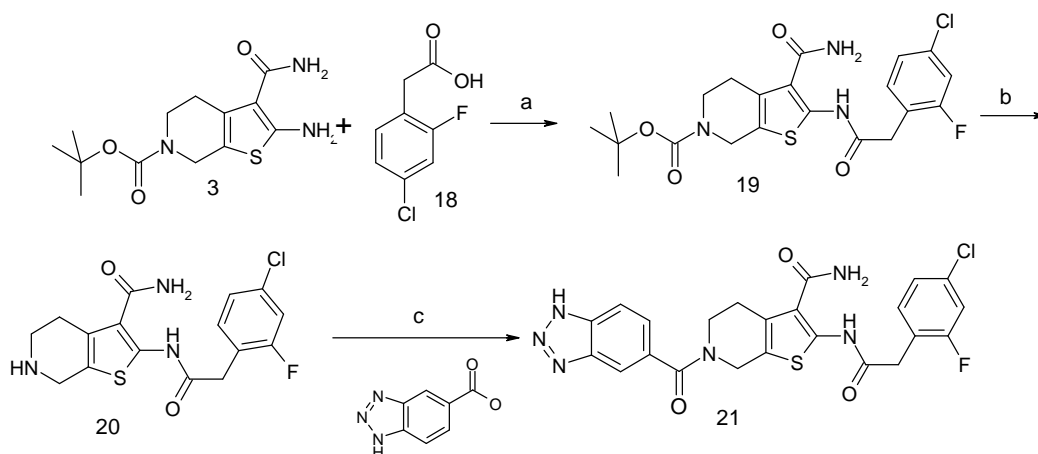
**a.' Síntesis del clorhidrato del éster metílico del ácido 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (17)**

Se resuspendieron clorhidrato de piperidona-(4) (**15**, 154 g; 1,1 mol), metil-cianoacetato (**16**; 84 g; 0,8 mol) y sulfuro (32 g; 1 mol) en 500 ml de metanol. A continuación se añadió dietilamina (150 ml; 1,4 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con una mezcla de isopropanol y metanol y se secaron. La solución madre se redujo al 50 % del volumen al vacío y se dejó toda la noche. Los cristales resultantes se filtraron de nuevo, se lavaron con isopropanol y se secaron. En total, se aislaron 133 g del producto **17** deseado (0,54 mol; 47 %), se caracterizó mediante RMN y se usó adicionalmente en reacciones de forma análoga al compuesto **12**.

En lugar de ureas, también se sintetizaron amidas:

Ejemplo 3:

35 Síntesis de la amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico



a. Síntesis del éster terc-butílico del ácido 3-carbamoil-2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-carboxílico (**19**)

5 Se resuspendió el material de partida **3** (1 g; 2,9 mmol) en 11 ml de DMF y se añadieron el material de partida **18** (593 mg; 3,1 mmol), HOBT seco (505 mg; 3,1 mmol) y EDCI (657 mg; 3,4 mmol). La suspensión marrón se agitó durante todo el fin de semana a temperatura ambiente y, a continuación, se calentó la reacción a 80 °C durante toda la noche. El solvente se redujo en la centrifuga de vacío y el producto sin procesar (un aceite marrón) se usó sin purificación adicional (3,2 g; 22 % del contenido de compuesto **19**; 53 % de rendimiento).

b. Síntesis de la amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (**20**)

15 Se disolvió el material de partida **19** (3,2 g; 22 % del contenido; 1,5 mmol) en 25 ml de DCM seco y se añadió ácido trifluoroacético (TFA; 8,0 ml; 104 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se redujo al vacío y el producto sin procesar se purificó en el Flashmaster (método 1). El producto aislado no estaba suficientemente puro, por lo que se purificó de nuevo en el HPLC prep. (método 4). Las fracciones puras se combinaron y el solvente se redujo. El producto **20** deseado se aisló de este modo como un sólido marrón (236 mg; 42 %).

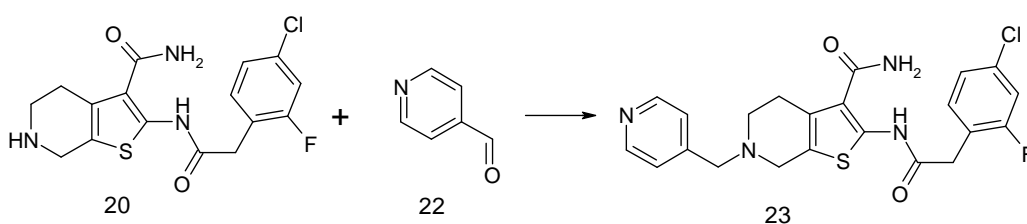
c. Síntesis de la amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (**21**)

20 Se resuspendió el material de partida **20** (118 mg; 0,3 mmol) en 2 ml de DMF y se añadieron ácido 1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxílico (63 mg; 0,4 mmol; 1,2 equiv.), HOBT seco (52 mg; 0,4 mmol) y EDCI (74 mg; 0,4 mmol). La suspensión marrón se agitó a 80 °C durante toda la noche. A continuación se añadieron otros 0,5 equiv. del ácido 1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxílico y la reacción se agitó otras 6 h a 80 °C. El solvente se redujo al vacío y el producto sin procesar restante se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (método 3). Las fracciones puras se combinaron y el solvente se redujo. El producto restante se liofilizó obteniéndose el producto **21** deseado como un sólido marrón claro (20 mg; 0,04 mmol; 12 %).

De forma análoga, en lugar de hacer amidas con ácido 1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxílico, también se introdujeron otros sustituyentes:

Ejemplo 4:

30 Síntesis de la amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-piridin-4-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (**23**)

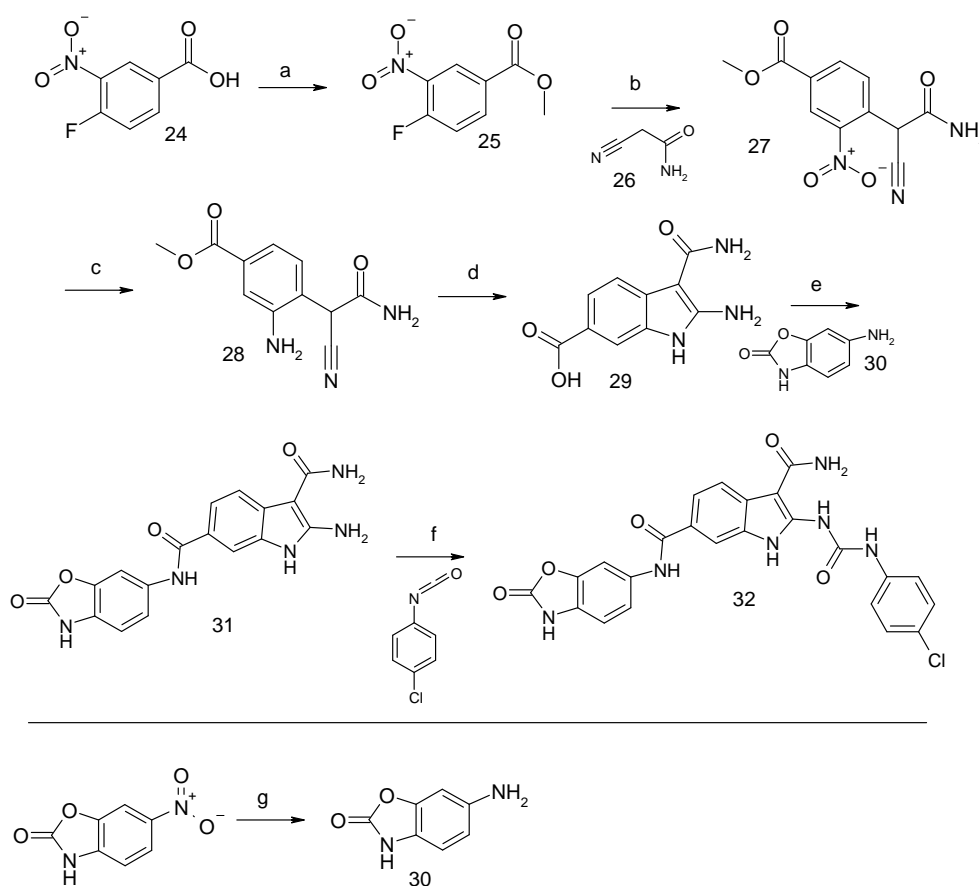


Síntesis de la amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-piridin-4-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]-piridin-3-carboxílico (**23**)

- 5 Se disolvieron la amina **20** (168 mg; 0,5 mmol) y el aldehído **22** (0,1 ml; 0,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) y THF seco (5 ml). Se añadieron 51 μ l de ácido acético glacial (0,9 mmol) y la suspensión se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Entonces se añadieron 305 mg de NaB(OAc)₃ (1,4 mmol) y otros 51 μ l de ácido acético glacial (0,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido resultante se filtró. La solución madre contenía el producto y se concentró así para obtener 400 mg de producto sin procesar que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (método 4). Se aislaron 26 mg del producto **23** deseado como un sólido marrón amorfo (12 %).

10 **Ejemplo 5:**

Síntesis de 3-amida 6-[(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida] del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-1H-indol-3,6-dicarboxílico (**32**)



a. Síntesis del éster metílico del ácido 4-fluoro-3-nitro-benzoico (25)

- 15 Se puso el material de partida **24** (10 g; 54 mmol) en 60 ml de metanol y se añadieron 0,5 ml de ácido sulfúrico gota a gota. Entonces la reacción se agitó durante toda la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se distribuyó a continuación entre agua y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, obteniéndose cuantitativamente el producto **25** deseado como un sólido amorfo (10,8 g; 54 mmol).

b. Síntesis del éster metílico del ácido 4-(carbamoil-ciano-metil)-3-nitro-benzoico (27)

- 20 Se disolvieron el material de partida **25** (10 g; 50 mmol) y cianoacetamida (**26**; 8,4 g; 100 mmol) en THF seco y se añadió NaH (60 %ig; 4 g; 100 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Entonces se enfrió a 0 °C y se añadió HCl 4 N/dioxano. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo sólido se cristalizó con 400 ml de éter isopropilético y los cristales resultantes se filtraron y secaron. A continuación, los

crisales se lavaron con agua y de nuevo se filtraron y se secaron. De ese modo, se aislaron 8,9 g del producto **27** deseado (67 %, 34 mmol).

c. Síntesis del éster metílico del ácido 4-fluoro-3-amino-benzoico (28)

5 Se disolvió el material de partida **27** (7 g; 26,6 mmol) en 700 ml de metanol. La solución se hidrogenó en dos lotes en el H-cube (Thales Nanotechnology).

Parámetros:

caudal: 3,0 ml/min

modo H₂ completo

catalizador Raney Nickel THS 01122

10 T/°C temperatura ambiente

p/bares presión ambiente

Las soluciones hidrogenadas se combinaron y redujeron al vacío. El producto aislado de este modo (**28**; 5,5 g; 23,5 mmol; 89 %) se usó posteriormente sin purificación adicional.

d. Síntesis del ácido 2-amino-3-carbamoil-1H-indol-6-carboxílico (29)

15 Se disolvió el material de partida **28** (5,5 g; 23,5 mmol) en 200 ml de THF abs. y se añadió NaOH 2 N (45 ml; 90 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar, la solución se oscureció y se formó un precipitado sólido. La suspensión se redujo a aproximadamente 100 ml y se extrajo tres veces con 400 ml de acetato de etilo cada vez. La fase acuosa se redujo al vacío y se trató dos veces con acetato de etilo, tras lo cual se cristalizó el producto **29** deseado (1,1 g; 5,5 mmol; 21 %).

20 **e. Síntesis de 3-amida 6-[(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida] del ácido 2-amino-1H-indol-3,6-dicarboxílico (31)**

25 Se disolvió el material de partida **29** (500 mg; 2,3 mmol) en 2 ml de DMF seco. A continuación se añadieron EDCI (575 mg; 3 mmol) y HOBt (322 mg; 2,4 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla de reacción se vertió en agua y el precipitado resultante se filtró y se secó. Este compuesto intermedio se identificó que era éster HOBt del material de partida **29** (645 mg; 1,9 mmol; 84 %), que se pudo usar sin purificación adicional:

30 Se disolvieron 500 mg (1,5 mmol) del compuesto intermedio y 300,3 mg (2 mmol) de 6-amino-3H-benzooxazol-2-ona (véase la preparación arriba) en DMF seco (2 ml). A continuación se añadieron 383 mg (2 mmol) de EDCI y la reacción se agitó a 60 °C durante toda la noche. Entonces se añadió agua a la solución y el precipitado oscuro resultante se filtró y se secó, obteniéndose 400 mg (0,85 mmol) del producto **31** deseado con un rendimiento del 43 % (calculado a partir del compuesto intermedio utilizado).

f. Síntesis de 3-amida 6-[(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida] del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-1H-indol-3,6-dicarboxílico (32)

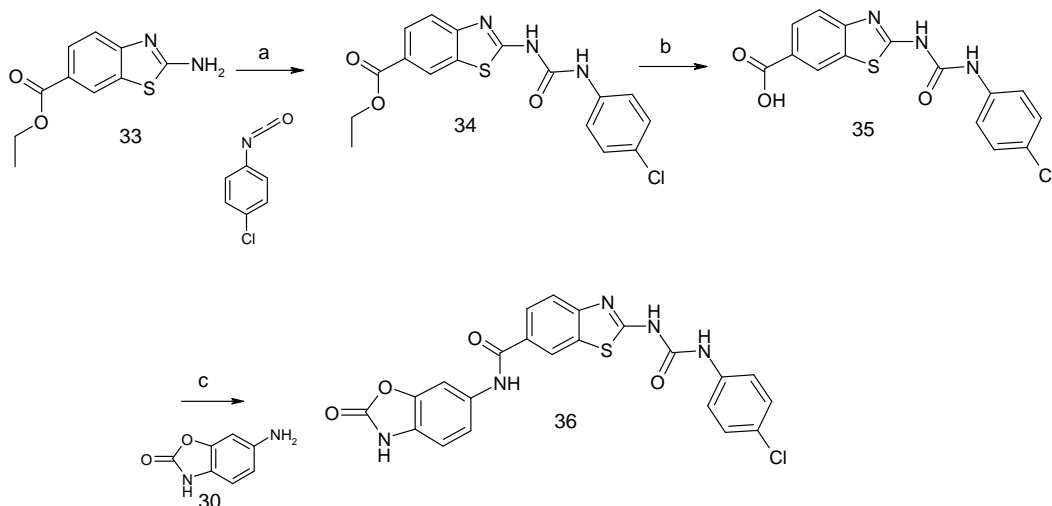
35 Se disolvió el material de partida **31** (100 mg; 0,3 mmol) en 1 ml de piridina seca. A continuación se añadió 4-clorofenil isocianato (46 mg; 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después se añadieron otros 40 mg (0,29 mmol) de 4-clorofenil isocianato y la reacción se agitó a 50 °C. Después de unas horas, la reacción se redujo al vacío y se purificó mediante HPLC prep. Tras la concentración de las fracciones puras, se aislaron 10 mg (0,02 mmol; 7 %) del producto **32** deseado.

g. Síntesis de 6-amino-3H-benzooxazol-2-ona (30)

40 Se disolvieron 5 g (26,9 mmol) de 6-nitrobenoxazol-2(3H)-ona en 100 ml de THF y se añadió 1 g de Pd-C-5 % (que contenía el 50,5 % de agua). La reacción se hidrogenó con H₂ durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró entonces sobre Celite y se redujo al vacío. De este modo se aisló el producto **30** deseado como un sólido marrón rojizo (2,6 g; 17,4 mmol; 65 %).

Ejemplo 6:

Síntesis de (2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-benzotiazol-6-carboxílico (**36**)



5 **a. Síntesis del éster etílico del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-benzotiazol-6-carboxílico (**34**)**

Se disolvió el material de partida **33** (400 mg; 1,8 mmol) en piridina seca (1 ml). Se añadió 4-clorofenil isocianato (307 mg; 2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación se añadió la mezcla de reacción a HCl 1 N y el precipitado resultante se filtró, se lavó en agua y se secó. El producto **36** deseado se aisló así (710 mg; 1,58 mmol; 88 %).

10 **b. Síntesis del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-benzotiazol-6-dicarboxílico (**35**)**

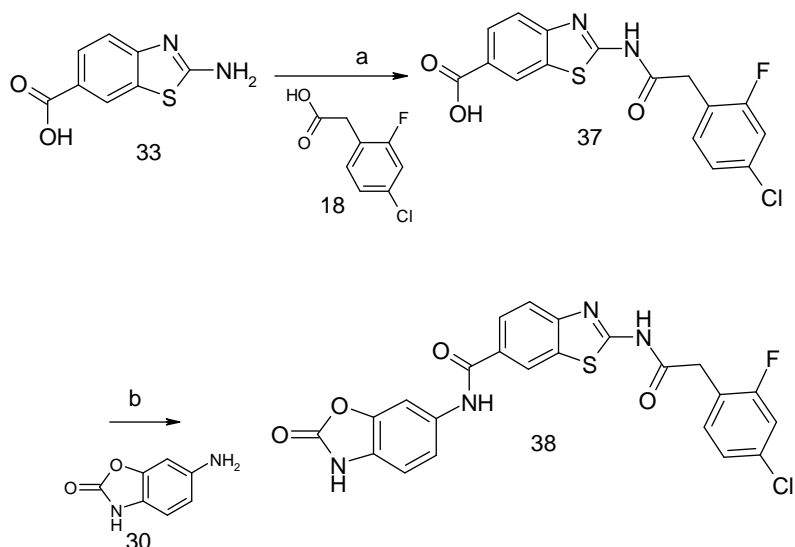
Se pusieron 505 mg (4,5 mmol) de terc-butolato de potasio en un matraz de bola y se añadieron 90 ml de agua, obteniéndose KOH finamente dispersado. Se añadió el material de partida **34** (710 mg; 1,6 mmol) a esta suspensión y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se calentó a 60 °C durante toda la noche. A continuación se añadieron 4,5 ml de HCl 1 N a la suspensión y la mezcla se concentró al vacío para producir un sólido. De este modo se aisló el producto **35** deseado como una mezcla con NaCl (800 mg; 45 % del contenido; 1,035 mmol; 65 % de rendimiento) que pudo usarse sin purificación adicional.

15 **c. Síntesis de (2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-benzotiazol-6-carboxílico (**36**)**

Se disolvieron el material de partida **35** (300 mg; 45 % del contenido; 0,4 mmol) y 6-amino-3H-benzooxazol-2(1H)-ona (**30**; 58 mg; 0,4 mmol) en 2 ml de DMF seco. A continuación se añadieron EDCI (96 mg; 0,5 mmol) y HOBt (76 mg; 0,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación se vertió en agua y el precipitado resultante se filtró. El precipitado aislado se agitó entonces en 100 ml de metanol caliente y los cristales insolubles se filtraron y lavaron en metanol. De este modo se pudo aislar el producto **36** deseado (130 mg; 0,271 mmol; 70 %).

25 **Ejemplo 7:**

Síntesis de (2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-benzotiazol-6-carboxílico (**38**)



a. Síntesis del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-benzotiazol-6-dicarboxílico (37**)**

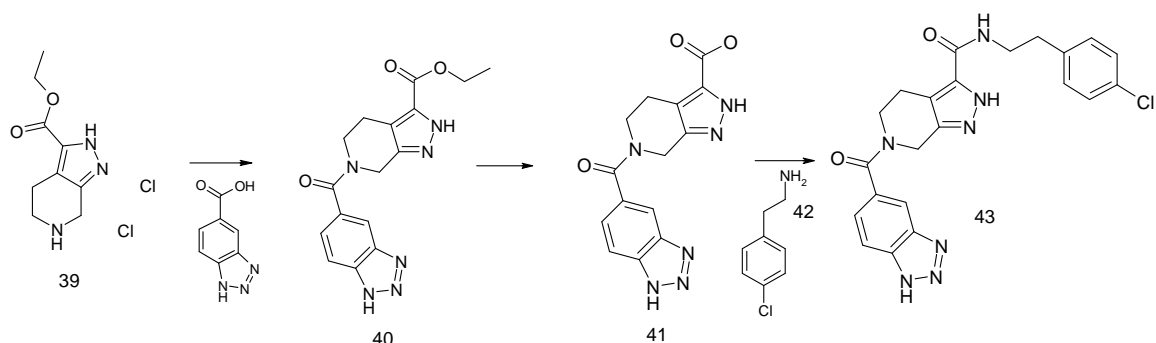
Se disolvió el material de partida **18** (100 mg; 0,5 mmol) en 2 ml de DMF. Entonces se añadieron EDCI (125 mg; 0,7 mmol) y HOBT (99 mg; 0,7 mmol). Tras agitar 3 h a temperatura ambiente, se añadió el material de partida **33** (103 mg; 0,5 mmol) y la reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. La solución se vertió en HCl 1 N y el precipitado resultante se filtró y se secó, obteniéndose el producto **37** deseado (60 mg; 0,2 mmol; 70 % del contenido; 31 % de rendimiento).

b. Síntesis de (2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-benzotiazol-6-carboxílico (38**)**

Se disolvieron el material de partida **37** (60 mg; 0,2 mmol; 70 % del contenido) y 6-amino-3H-benzooxazol-2(1H)-ona (**30**; 25 mg; 0,2 mmol) en 2 ml de DMF. A continuación se añadieron EDCI (38 mg; 0,2 mmol) y HOBT (31 mg; 0,2 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC prep. (método 1). Mediante la concentración de las fracciones puras se pudo aislar el producto **38** deseado (23 mg; 0,04 mmol; 24 %).

15 Ejemplo 8:

Síntesis de [2-(4-clorofenil)-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico (**43**)



20 a. Síntesis del éster etílico del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico (40**)**

Se disolvieron el material de partida **39** (1,7 g; 6,4 mmol), 4-metilmorfolina (700 μ l; 6,4 mmol) y ácido 1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxílico (1 g; 6,4 mmol) en 15 ml de DMF. A continuación se añadieron EDCI (1,2 g; 6,4 mmol) y HOBT (0,9 g; 6,4 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de la reacción y se agitó de forma continua. Puesto que no se formó precipitado, se añadió acetato de etilo y

se separaron las fases. La fase acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío.

El producto **40** deseado se aisló cuantitativamente (2,6 g; 6,4 mmol) y se usó adicionalmente sin purificación.

b. Síntesis del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico (41)

- 5 Se mezcló el material de partida **40** (2,6 g; 6,4 mmol) con NaOH 2 N (15 ml) y etanol (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron 15 ml más de NaOH 2 N. Tras completarse la reacción, la mezcla se redujo a sequedad, el sólido se disolvió en agua, se ajustó a pH 2 con HCl 2 N y el precipitado resultante se filtró y se secó. De este modo se pudo aislar el producto **41** deseado (1,4 g; 4,4 mmol; 57 %) como un sólido.

10 **c. Síntesis de [2-(4-clorofenil)-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico (43)**

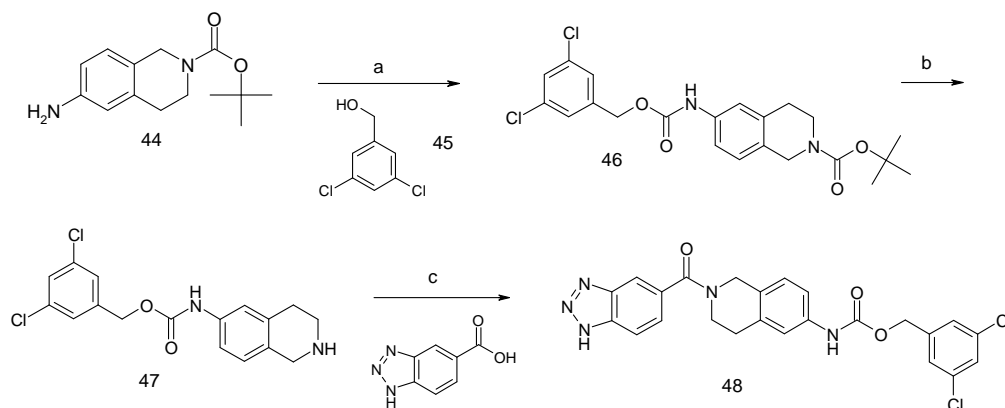
Se disolvieron el material de partida **41** (171,3 mg; 0,5 mmol), 4-metilmorfolina (60,3 μl ; 0,5 mmol) y el material del partida **42** (85 mg; 0,5 mmol) en 5 ml de DMF. A continuación se añadieron EDCI (105 mg; 0,5 mmol) y HOBT (74 mg; 0,5 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente.

- 15 La mezcla de reacción se vertió en agua y el precipitado resultante se filtró. Se agitó en éter metil terc-butílico y se filtró de nuevo. Se realizó una purificación adicional mediante cromatografía con «Companion» (método 1).

Las fracciones puras se concentraron, se agitaron en éter metil terc-butílico y se filtraron. El producto **43** deseado se aisló así (45,6 mg; 0,1 mmol; 18 %).

Ejemplo 9:

20 **Síntesis del éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido [2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-carbámico (48)**



a. Síntesis del éster terc-butílico del ácido 6-(3,5-dicloro-benciloxicarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (46)

- 25 Se disolvieron el material de partida **45** (250 mg; 1,4 mmol) y 1,1'-carbonyl diimidazol (275 mg; 1,7 mmol) en 2 ml de DCM y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación se añadió el material de partida **44** (350 mg; 1,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua 3 veces, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El sólido restante se purificó mediante HPLC prep. (método 1), las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío, obteniéndose el producto deseado **46** como un sólido marrón (170 mg; 0,377 mmol; 27 %).
- 30

b. Síntesis del éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-carbámico (47)

Se disolvió el material de partida **46** (170 mg; 0,4 mmol) en 5 ml de propanol. A continuación se añadió 1 ml de HCl en 2-propanol (5-6 N) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó después con éter dietílico, se concentró al vacío y se agitó con éter dietílico, decantándose repetidamente.

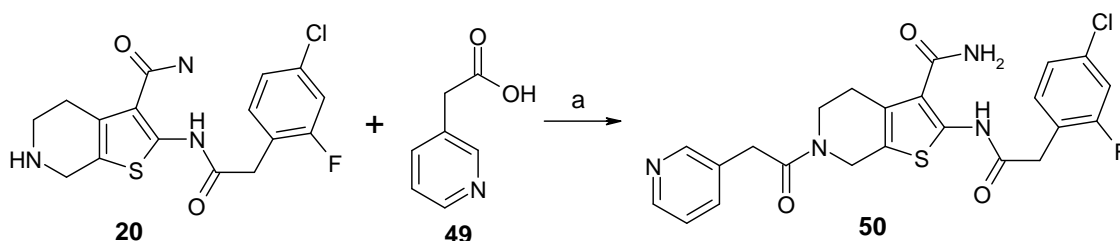
Finalmente, el residuo sólido se filtró y se secó al vacío a 45 °C. De este modo se aisló el producto **47** deseado como cristales parduzcos (46 mg; 0,1 mmol; 35 %).

c. Síntesis del éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido [2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-carbámico (48**)**

- 5 Se disolvieron el material de partida **47** (46 mg; 0,1 mmol), ácido 1H-1,2,3-benzotiazol-5-carboxílico (22 mg; 0,1 mmol) y 4-metilmorfolina (40 µl; 0,4 mmol) en 2 ml de DMF. A continuación se añadieron EDCI (38 mg; 0,2 mmol) y HOBt (26 mg; 0,2 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con agua y el precipitado resultante se filtró y se secó al vacío a 45 °C. El producto **48** deseado se pudo así aislar como un sólido marrón claro (34 mg; 0,07 mmol; 52 %).

10 **Ejemplo 10:**

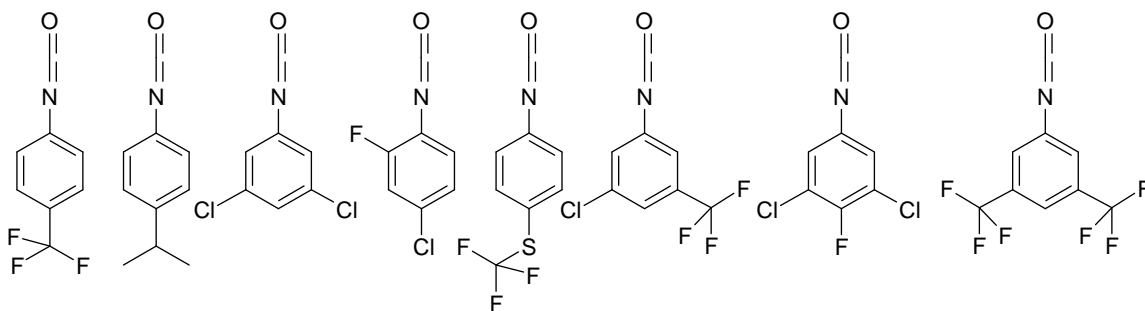
Síntesis de la amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-(2-piridin-3-il-acetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno-[2,3-c]piridin-3-carboxílico (**50**)



- 15 Se disolvió el material de partida **49** (37 mg; 0,3 mmol) en 2 ml de DMF seco. A continuación se añadieron EDCI (94 mg; 0,5 mmol) y HOBt (48 mg; 0,3 mmol) obteniéndose una solución amarilla a la que se añadieron 100 mg de material de partida **20** (0,3 mmol). Entonces, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló con agua y el precipitado resultante se filtró y se secó. Este producto sin procesar se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (método 4), obteniéndose el producto **50** deseado como un sólido marrón claro (53 mg; 0,1 mmol; 37 %).

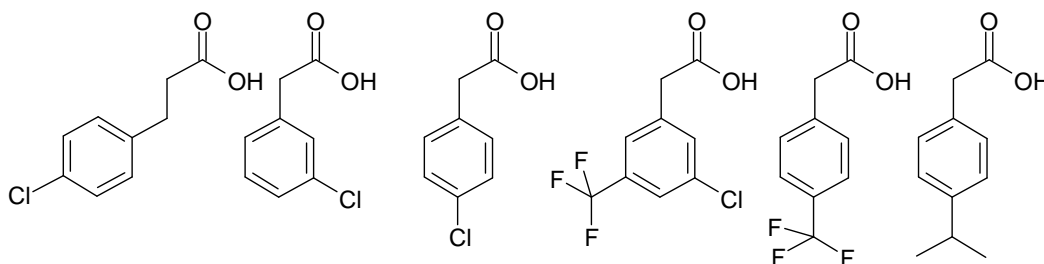
20 **Notas generales:**

De forma análoga, p-clorofenil isocianato se sustituyó por los siguiente isocianatos:

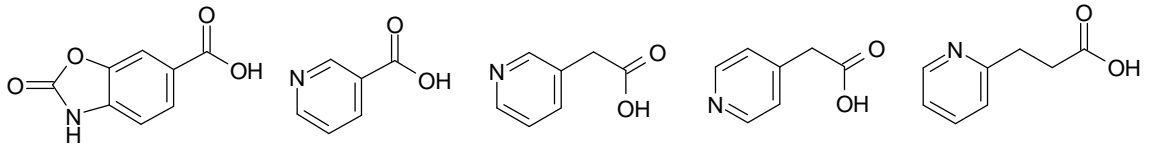


De

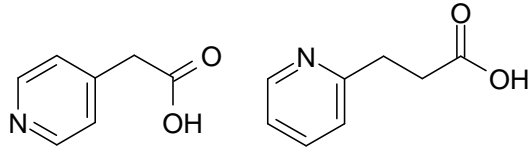
forma análoga, el ácido (4-cloro-2-fluorofenil)-acético (**18**) se sustituyó por los siguientes ácidos:



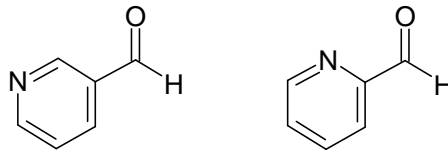
- 25 De forma análoga, el ácido 1H-1,2,3-benzotiazol-5-carboxílico se sustituyó por los siguientes ácidos:



De forma análoga, el ácido piridin-3-il-acético (**49**) se sustituyó por los siguientes ácidos:

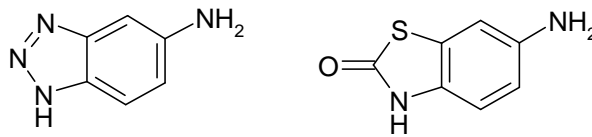


De forma análoga, el ácido piridin-4-carbaldehído (**22**) se sustituyó por los siguientes aldehídos:

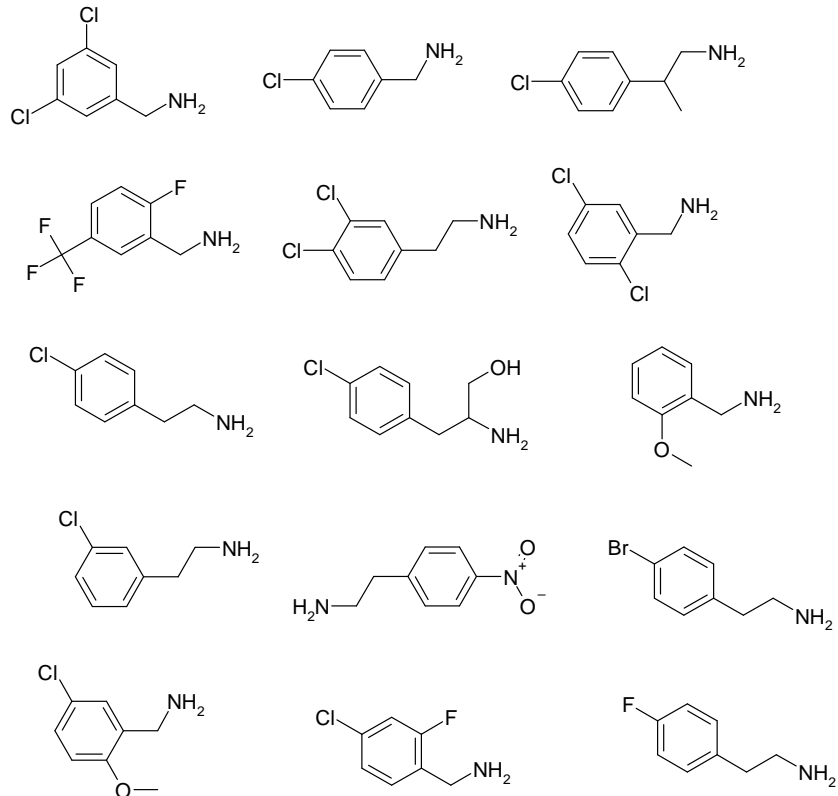


5

De forma análoga, 6-amino-3H-benzoxazol-2-ona (**30**) se sustituyó por las siguientes aminas:



De forma análoga, 2-(4-clorofenil)-etilamina (**42**) se sustituyó por las siguientes aminas:



En las tablas 2 y 3 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.

Tabla 2

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] ⁺	HPLC tR [min]	Método de HPLC	Método de CL-EM
1	Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	496	2,93	A	B
2	Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	512,1	2,95 (1,05)	A (G)	B (G)
3	Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	530,2	2,99 (1,08)	D (G)	B (G)
4	Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	504	3,03	A	B
5	Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-clorofenil)-propionil-amino]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	509	2,91	A	B
6	Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-propionil-amino]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	525	3,03	A	B
7	Amida del ácido 2-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico		3,17	A	B
8	Amida del ácido 2-[3-(3,5-diclorofenil)-ureido]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	547	3,23	A	B
9	Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetil-amino]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	513	2,89	A	B
10	Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetil-amino]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	529	2,95	A	B

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] ⁺	HPLC tR [min]	Método de HPLC	Método de CL-EM
11	Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[2-(3-clorofenil)-acetil-amino]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]-piridin-3-carboxílico	495	2,81	A	B
12	Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(3,5-diclorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	531	3,17	A	B
13	Amida del ácido 2-[2-(3-clorofenil)-acetilamino]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	511	2,91	A	B
14	Amida del ácido 2-[2-(4-clorofenil)-acetilamino]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	511,1	2,92 (1,01)	A (G)	B (G)
15	Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]-piridin-3-carboxílico	514,1	2,87 (1,02)	A (G)	B (G)
16	Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-piridin-3-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	459	2,5	A	B
17	Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-piridin-2-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	459	2,69	A	B
18	Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-piridin-2-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	442	2,73	A	B
19	Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-(piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	456	2,83	A	B
20	Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-piridin-4-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	442	2,57	A	B
21	Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-piridin-4-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	459	2,51	A	B

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] ⁺	HPLC tR [min]	Método de HPLC	Método de CL-EM
22	Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-(2-piridin-3-il-acetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]-piridin-3-carboxílico	487	2,63	A	B
23	Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-(2-piridin-4-il-acetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]-piridin-3-carboxílico	487	2,6	A	B
24	Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-(3-piridin-2-il-propionil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]-piridin-3-carboxílico	501	2,57	A	B
25	Éster metílico del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]-piridin-3-carboxílico	510,9	3,29	A	B
26	Éster metílico del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-(2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	526,9	3,35	A	B
27	1-[6-(1H-Benzotriazol-5-carbonil)-3-(pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-il]-3-(4-clorofenil)-urea	550	2,92	A	B
28	3-Amida 6-[(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida] del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-1H-indol-3,6-dicarboxílico	505	3,28	A	C
29	(2-Oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-benzotiazol-6-carboxílico	497	3,13	A	C
30	(2-Oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida del ácido 2-[3-(4-trifluorometilfenil)-ureido]-benzotiazol-6-carboxílico	480	3,23	A	C
31	(2-Oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-benzotiazol-6-carboxílico	480	3,13	A	C
32	(1H-Benzotriazol-5-il)-amida del ácido 2-[3-(4-trifluorometilfenil)-ureido]-benzotiazol-6-carboxílico	498	3,2	A	C
33	3,5-Dicloro-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	470	no disponible	F	E

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] ⁺	HPLC tR [min]	Método de HPLC	Método de CL-EM
34	4-Cloro-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	436,2	no disponible	F	E
35	[2-(4-Clorofenil)-propil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	464,2	3,65	F	E
36	2-Fluoro-5-trifluorometil-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	488,2	3,6	F	E
37	[2-(3,4-Diclorofenil)-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	484	4,5	F	E
38	2,5-Dicloro-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	470	3,52	F	E
39	[2-(4-Clorofenil)-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	450,2	4,32	F	E
40	[2-(4-Clorofenil)-1-hidroximetil-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	480,2	3,01	F	E
41	2-Metoxi-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	432,2	2,99	F	E
42	[2-(3-Clorofenil)-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	450,2	3,39	F	E
43	[2-(4-Nitro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	461,1	3,12	F	E
44	[2-(4-Bromofenil)-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	496,1	3,52	F	E

Compuesto	Nombre químico	ESI	HPLC	Método	Método
		[M+1] ⁺	tR [min]	de HPLC	de CL-EM
45	5-Cloro-2-metoxi-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	466,1	3,41	F	E
46	4-Cloro-2-fluoro-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	454,1	3,39	F	E
47	[2-(4-Fluorofenil)-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	434,2	3,23	F	E
48	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido [2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-carbámico	496	4,61	F	E

Tabla 3

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] ⁺	HPLC	HPLC
			tR [min] Método F	tR [min] Método E
49	4-Trifluorometilsulfanil-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	502	3,82	2,10
50	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico	486	4,08	2,28
51	3-Bromo-4-fluoro-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	498, 500	3,47	1,91
52	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico	487	4,07	2,22
53	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico	554	4,23	2,36

Compuesto	Nombre químico	ESI [M+1] ⁺	HPLC	HPLC
			tR [min] Método F	tR [min] Método E
54	Éster 3-cloro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-il-carbamoil)-2,4,5,7-tetrahydro-pirazolo-[3,4-c]piridin-6-carboxílico	521	4,29	2,24
55	Éster 3-trifluorometil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahydro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico	486	4,03	2,21
56	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahydro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico	518	4,35	2,27
57	Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahydro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico	502	4,16	2,28
58	Éster 3-cloro-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahydro-pirazolo-[3,4-c]piridin-6-carboxílico	537	4,37	2,29
59	(1H-Benzotriazol-5-il)-{3-[3-(4-metoxifenil)-piperidin-1-carbonil]-2,4,5,7-tetrahydro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-il}-metanona	487	3,39	1,83
60	4-Trifluorometoxi-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	486	3,60	2,04
61	4-Trifluorometil-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	470	3,52	2,01
62	(6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo-[3,4-c]piridin-3-carboxílico	473	3,41	1,84
63	Éster metílico del ácido 3-{{6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carbonil}-amino}-3-(4-terc-butyl-fenil)-propiónico	531	4,00	2,19

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

Compuesto 33, C₂₁H₁₇Cl₂N₇O₂

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 13,15 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4, 1H), 7,50 (d, J = 8,4, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,12-3,65 (m, 2H), 2,95-2,60 (m, 3H).

Compuesto 37, C₂₂H₁₉Cl₂N₇O₂

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 16,08 (s, 1H), 13,22 – 12,55 (m, 1H), 8,18 – 7,92 (m, 3H), 7,60 – 7,52 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,0, 1H), 4,90 – 4,45 (m, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,60 – 3,40 (m, 3H), 2,84 (t, J = 12,3, 2H), 2,76 (s, 2H).

Compuesto 48, C₂₄H₁₉Cl₂N₅O₃

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9,76 (s, 1H), 8,05 – 7,87 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (s, 3H), 7,35 – 7,12 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 4,82 – 4,40 (m, 2H), 4,02 – 3,50 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,35 – 2,20 (m, 1H).

- 10 **Compuesto 19**, C₂₁H₁₈ClN₅O₃S

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ [ppm] = 10,86 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,71 (d, J = 4,5, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,1, 2H), 7,6 – 7,2 (sa, 1H), 6,98 (sa, 1H), 4,74 (s, 0,67 x 2H) y 4,56 (s, 0,33 x 2H), 3,90 (s, 0,33 x 2H) y 3,55 (s, 0,67 x 2H), 2,91 (s, 2H).

Compuesto 7, C₂₆H₂₅N₅O₅S

- 15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ [ppm] = 11,86 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,3, 2H), 7,29 (d, J = 7,9, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,6 – 7,1 (sa, 1H), 7,00 (sa, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,06 – 2,69 (m, 3H), 1,19 (d, J = 6,9, 6H).

Compuesto 29, C₂₃H₁₄ClFN₄O₄S

- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ [ppm] = 12,83 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,59 (d, J = 1,7, 1H), 8,03 (dd, J = 8,5, 1,7, 1H), 7,86 (t, J = 8,5, 1H), 7,83 (d, J = 1,7, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 8,2, 1,9, 1H), 7,08 (d, J = 8,4, 1H), 3,97 (s, 2H).

Compuesto 31, C₂₂H₁₄ClN₅O₄S

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ [ppm] = 11,58 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,03 – 7,94 (m, 1H), 7,84 (d, J = 1,9, 1H), 7,80 – 7,66 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 8,5, 1,9, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,4, 1H).

Clorhidrato del éster metílico del ácido 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico (17), C₉H₁₂N₂O₂S*HCl

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ [ppm] = 7,35 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,04 (t, J = 5,9, 2H), 2,73 – 2,66 (m, 2H).

- 30 **Compuesto 50**

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 15,53 (s, 1H), 13,22 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83-7,68 (m, 3H), 7,63 (d, J=8,0, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,72-4,58 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,85 (s, 2H).

Compuesto 51

- 35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 15,87 (s, 1H), 13,10 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,07-7,90 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,5, 1H), 7,40-7,24 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 2,79 (s, 2H).

Compuesto 52

RMN ¹H (500 MHz, DMSO, d-TFA intercambiado, C₂₁H₁₄D₃Cl₂N₇O₃) δ = 8,48 (d, J=1,6, 1H), 7,82 (d, J=9,0, 1H), 7,68 (dd, J=9,0, 1,6, 1H), 7,35-7,27 (m, 3H), 5,06 (s, 2H), 4,65-4,53 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,82 (t, J=5,3, 2H).

Compuesto 53

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 15,54 (s, 1H), 13,22 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,13-8,07 (m, 3H), 7,89 (d, J=7,9, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,72-4,57 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,84 (s, 2H).

Compuesto 54

5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 15,50 (s, 0H, 1H), 13,22 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,2, 2H), 7,79-7,70 (m, 2H), 7,58 (d, J=8,2, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,75-4,60 (m, 2H), 3,79-3,63 (m, 2H), 2,86 (s, 2H).

Compuesto 55

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 15,50 (s, 1H), 13,20 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (d, J=7,9, 1H), 7,78-7,66 (m, 4H), 7,63 (t, J=7,7, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,83 (t, J=5,4, 2H).

Compuesto 58

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 15,54 (s, 1H), 13,22 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,60 (d, J=8,7, 1H), 7,52 (dd, J=8,5, 1,9, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,70-4,58 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,85 (s, 2H).

Compuesto 60

RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ = 15,75 (s, 1H), 13,09 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,07 – 7,92 (m, 2H), 7,49 (d, J=8,5, 1H), 7,42 (d, J=8,4, 2H), 7,30 (d, J=8,2, 2H), 4,88-4,55 (m, 2H), 4,42 (d, J=5,2, 2H), 3,99-3,45 (m, 2H), 2,80 (s, 2H).

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

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

Métodos de cromatografía analítica

A Método de HPLC: 1_100_2 Speed (aparato: LaChrom)

Columna: Chromolith Performance RP18e 100-3mm

20 Flujo: 2 ml/min (bomba: L-7100)

Solvente A: agua con TFA al 0,01 %

Solvente B: acetonitrilo + TFA al 0,01 %

Longitud de onda: 220 nm (detector: L-7455)

0-0,2 100 % A, 0,2-3,7 al 100 % B, 3,7-4,4 100 % B, 4,5-5,0 100 % A

25 **B** Método de CL-EM: polar.M (aparato: Agilent serie 1100)

Columna: Chromolith Speed Rod RP18e-50-4.6

Flujo: 2,4 ml/min

Solvente A: agua + TFA al 0,1 %

Solvente B: acetonitrilo + TFA al 0,1 %

30 Longitud de onda: 220 nm

Gradiente: 0-2,6 min: 4 % B al 100 % B, 2,6-3,3 min: 100 % B

C Método de CL-EM: polar.M (aparato: Agilent serie 1100)

Columna: Chromolith Speed Rod RP18e-50-4.6

ES 2 547 124 T3

Flujo: 2,4 ml/min

Solvente A: agua + HCOOH al 0,05 %

Solvente B: acetonitrilo + HCOOH al 0,04 %

Longitud de onda: 220 nm

5 Gradiente: 0-2,8 min: 4 % B al 100 % B, 2,8-3,3 min: 100 % B

D Método de HPLC: 1_100_2 (aparato: LaChrom)

Columna: Chromolith Performance RP18e 100-3mm

Flujo: 2 ml/min (bomba: L-7100)

Solvente A: agua + HCOOH al 0,01 %

10 Solvente B: acetonitrilo + HCOOH al 0,01%

Longitud de onda: 220 nm (detector: L-7455)

0-0,2 100 % A, 0,2-3,7 al 100 % B, 3,7-4,4 100 % B, 4,5-5,0 100 % A

E Método de HPLC/EM (polar)

Solvente A: agua + HCOOH al 0,05 %

15 Solvente B: acetonitrilo + HCOOH al 0,04 %

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

Gradiente: 0,0 min 4 % B

2,8 min 100 % B

3,3 min 100 % B

20 3,4 min 4 % B

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

F Método de HPLC (no polar)

Solvente A: agua + TFA al 0,1 %

Solvente B: acetonitrilo + TFA al 0,08 %

25 Flujo: 1,5 ml/min

Gradiente: 0,0 min 20 % B

5,0 min 100 % B

5,5 min 100 % B

6,0 min 20 % B

30 6,5 min 20 % B

Columna: Chromolith Performance RP18e 100-3

G Método de HPLC/EM

Aparato: Waters Acquity UPLC® con PDA y ELSD; Waters SQD (ESI+/- y APCI +/-)

Solvente A: acetonitrilo + HCOOH al 0,1 %

5 Solvente B: agua + HCOOH al 0,1 %

Flujo: 1 ml/min, longitud de onda: 254 nm

Gradiente: 0,0 min 1 % A

1,7 min 99 % A

2,0 min 99 % A

10 Columna: Acquity UPLC® BEH C18 (2,1 x 50 mm)

Temperatura de la columna: 60 °C

Métodos de cromatografía preparativa:

Método 1 de HPLC prep.:

Aparato: Agilent serie 1100

15 Columna: Chromolith Prep Rod RP18e

Flujo: 50 ml/min

Solvente A: acetonitrilo + TFA al 0,1 %

Solvente B: agua + TFA al 0,1 %

Longitud de onda: 220 nm

20 Gradiente: de 1-20 % de ACN en 2 min, de 20-40 % de ACN en 8 min, recogida desde los 2 min a los 11 min

Método 2 de HPLC prep.:

Aparato: Agilent serie 1100

Columna: Chromolith Prep Rod RP18e

Flujo: 50 ml/min

25 Solvente A: acetonitrilo + TFA al 0,1 %

Solvente B: agua + TFA al 0,1 %

Longitud de onda: 220 nm

Gradiente: de 1-30 % de ACN en 10 min, recogida desde los 2 min a los 11 min

Método 3 de HPLC prep.:

30 Aparato: Agilent serie 1100

Columna: Chromolith Prep Rod RP18e

Flujo: 50 ml/min

Solvente A: acetonitrilo + TFA al 0,1 %

Solvente B: agua + TFA al 0,1 %

5 Longitud de onda: 220 nm

Gradiente: de 1-25 % de ACN en 2 min, desde 25-50 % de ACN en 8 min, recogida desde los 2 min a los 11 min

Método 4 de HPLC prep.:

Aparato: Agilent serie 1100

Columna: Chromolith Prep Rod RP18e

10 Flujo: 50 ml/min

Solvente A: acetonitrilo + TFA al 0,1 %

Solvente B: agua + TFA al 0,1 %

Longitud de onda: 220 nm

15 Gradiente: desde 1 - 15 % de ACN en 2 min, desde 15 - 35 % de ACN en 8 min, recogida desde los 2 min a los 11 min

Método 1 de Flashmaster:

Aparato: Flashmaster

Material de la columna: Chromolith NH2

Solvente: acetato de etilo (EE)/MeOH

20 Gradiente: 100 % de EE 5 min, en 15 min al 3 % de MeOH, en 16 min al 4 % de MeOH, en 15 min al 10 % de MeOH, 15 min de lavado con MeOH

II. Ensayo de autotaxina

Descripción del ensayo

25 La actividad autotaxina se mide indirectamente mediante el reactivo Amplex Red. En este desarrollo, Amplex Red se mide como indicador fluorogénico del peróxido de nitrógeno (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
30 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.

Realización del ensayo

35 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 purificado en una placa de microvaloración de 384 pocillos de color negro durante 30 min a 22°C.

5 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 autotaxina se calcula indirectamente a través de la cantidad de H₂O₂ generado detectado.

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

10 Los valores de IC₅₀ se calcularon sobre datos normalizados. Para la normalización se añadieron pocillos control a cada placa del ensayo y se estableció como 100 % la señal de los pocillos 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 adecuado.

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

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

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)

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

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

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

25 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 4

Compuesto	Nombre químico	Valor de IC ₅₀ [M] o % CTRL (1E-05)
1	Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-06
2	Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-06
3	Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-06

Compuesto	Nombre químico	Valor de IC ₅₀ [M] o % CTRL (1E-05)
4	Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-06
5	Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-clorofenil)-propionilamino]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-06
6	Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-propionil-amino]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-06
7	Amida del ácido 2-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-06
8	Amida del ácido 2-[3-(3,5-diclorofenil)-ureido]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
9	Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-06
10	Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-06
11	Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[2-(3-clorofenil)-acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-06
12	Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(3,5-diclorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
13	Amida del ácido 2-[2-(3-clorofenil)-acetilamino]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-06
14	Amida del ácido 2-[2-(4-clorofenil)-acetilamino]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-06

Compuesto	Nombre químico	Valor de IC ₅₀ [M] o % CTRL (1E-05)
15	Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-06
16	Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-piridin-3-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 3,00E-05
17	Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-piridin-2-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	66 %
18	Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-piridin-2-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	88 %
19	Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-(piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
20	Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-piridin-4-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
21	Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-piridin-4-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
22	Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-(2-piridin-3-il-acetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
23	Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-(2-piridin-4-il-acetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
24	Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-(3-piridin-2-il-propionil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
25	Éster metílico del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 3,00E-05

Compuesto	Nombre químico	Valor de IC ₅₀ [M] o % CTRL (1E-05)
26	Éster metílico del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
27	1-[6-(1H-Benzotriazol-5-carbonil)-3-(pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-il]-3-(4-clorofenil)-urea	52 %
28	3-Amida 6-[(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida] del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-1H-indol-3,6-dicarboxílico	< 3,00E-05
29	(2-Oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-benzotiazol-6-carboxílico	< 1,00E-05
30	(2-Oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida del ácido 2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-benzotiazol-6-carboxílico	93 %
31	(2-Oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-benzotiazol-6-carboxílico	94 %
32	(1H-Benzotriazol-5-il)-amida del ácido 2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-benzotiazol-6-carboxílico	64 %
33	3,5-Dicloro-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
34	4-Cloro-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
35	[2-(4-Clorofenil)-propil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
36	2-Fluoro-5-trifluorometil-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	< 3,00E-05

Compuesto	Nombre químico	Valor de IC ₅₀ [M] o % CTRL (1E-05)
37	[2-(3,4-Diclorofenil)-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
38	2,5-Dicloro-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
39	[2-(4-Clorofenil)-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-06
40	[2-(4-Clorofenil)-1-hidroximetil-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	73 %
41	2-Metoxi-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	66 %
42	[2-(3-Clorofenil)-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	< 3,00E-05
43	[2-(4-Nitro-fenil)-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
44	[2-(4-Bromofenil)-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
45	5-Cloro-2-metoxi-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
46	4-Cloro-2-fluoro-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	76 %
47	[2-(4-Fluorofenil)-etil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05

Compuesto	Nombre químico	Valor de IC ₅₀ [M] o % CTRL (1E-05)
48	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido [2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il]-carbámico	< 1,00E-05
49	4-Trifluorometilsulfanil-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	< 3,00E-05
50	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-1,4,5,7-tetrahydro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico	< 1,00E-06
51	3-Bromo-4-fluoro-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-06
52	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahydro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico	< 1,00E-06
53	Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahydro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico	< 1,00E-06
54	Éster 3-cloro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahydro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico	< 1,00E-05
55	Éster 3-trifluorometil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahydro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico	< 1,00E-06
56	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahydro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico	< 1,00E-06
57	Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahydro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico	< 1,00E-05
58	Éster 3-cloro-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahydro-pirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico	< 1,00E-06

Compuesto	Nombre químico	Valor de IC ₅₀ [M] o % CTRL (1E-05)
59	(1H-Benzotriazol-5-il)-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1-carbonil]-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo-[3,4-c]piridin-6-il)-metanona	< 3,00E-05
60	4-Trifluorometoxi-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	< 3,00E-05
61	4-Trifluorometil-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
62	(6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico	< 1,00E-05
63	Éster metílico del ácido 3-{{6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo-[3,4-c]piridin-3-carbonil]-amino}-3-(4-terc-butil-fenil)-propiónico	< 3,00E-05

-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 y -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,
 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 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, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16 y R17 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, -N₃, -NH₂, -NHA1, -NA2A3,
 -NO₂, -OH, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -O-SO₃H, -OP(O)(OH)₂, -CHO, -COOH, -C(O)NH₂, -SO₃H,
 -P(O)(OH)₂, -C(O)-A4, -C(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 y -C(O)-C(S)-NA111A112»;

en 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

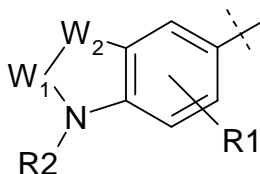
A86, A87 y/o A89, A90 y/o A92, A93 y/o A95, A96 y/o A99, A100 y/o A105, A106 y/o A108, A109 y/o A111, A112, respectivamente, juntos también pueden formar un «heterociclilo»;

5 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;

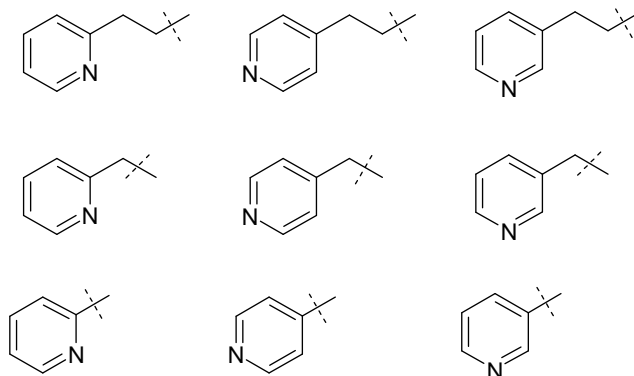
n es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

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

2. Compuesto según la fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, donde:



se sustituye independientemente por un grupo químico seleccionado a partir del grupo compuesto por:



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

15 3. Compuesto según la fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde:

W_1, W_2 juntos forman independientemente «-N=N-, -C(O)-O-»;

Y_1 se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «-C(O)-, -N(R10)-C(O)-, -C(O)-N(R11)-, -OC(O)- y enlace sencillo»;

Z_1 es independientemente «O»;

20 B se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «4-clorofenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometilsulfanil-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometoxi-fenilo, 3,5-bis-trifluorometil-fenilo, 4-isopropilfenilo, 4-terc-butil-fenilo, 3,5-diclorofenilo, 4-cloro-2-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 2-fluoro-5-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-4-trifluorometil-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-nitro-fenilo, 4-bromofenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 4-fluorofenilo, 3-bromo-4-fluorofenilo y 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilo»;

25

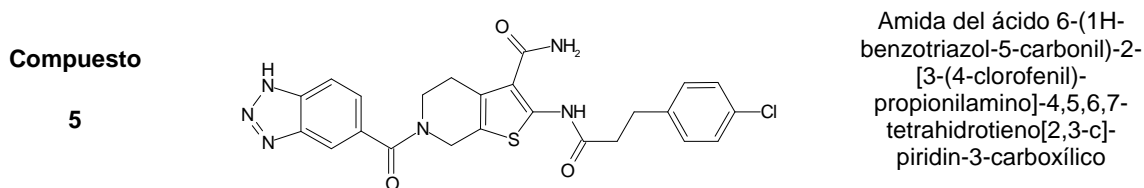
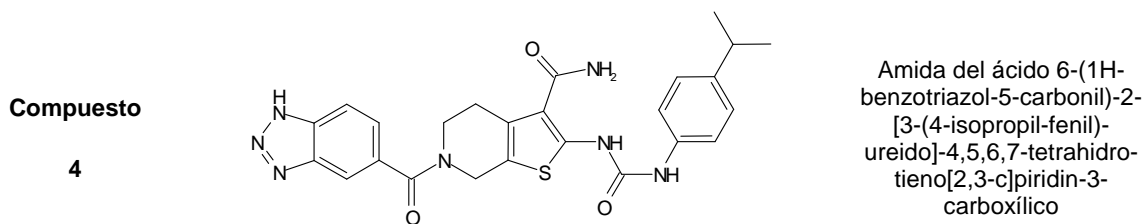
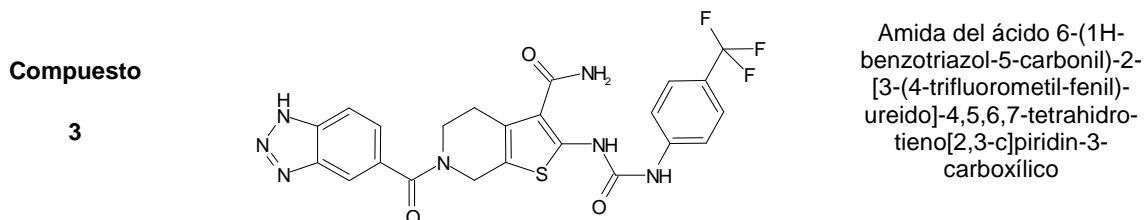
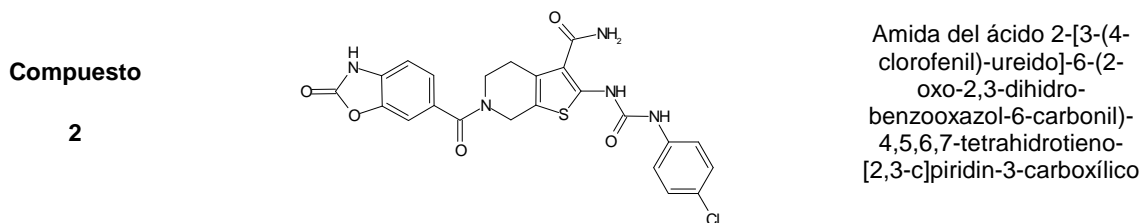
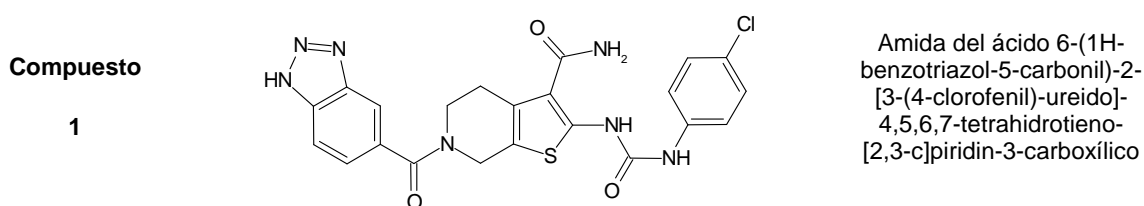
R1, R2, R3, R4, R10, R11, R12, R13, R14 y R15 se seleccionan independientemente entre sí a partir del grupo compuesto por: «hidrógeno, alquilo, metilo, isopropilo, terc-butilo, halógeno, -F, -Br, -Cl, -CN, -CF₃, -SF₃, -OF₃, -O-alquilo, -O-metilo, -NO₂ y -S(O)₂-metilo»;

V se selecciona independientemente a partir del grupo compuesto por «hidrógeno, alquilo, metilo, isopropilo, terc-butilo, halógeno, -F, -Br, -Cl, -CN, -CF₃, -SF₃, -OH, -O-alquilo, -O-metilo y -NO₂, -S(O)₂-metilo»;

n es independientemente 0, 1 o 2;

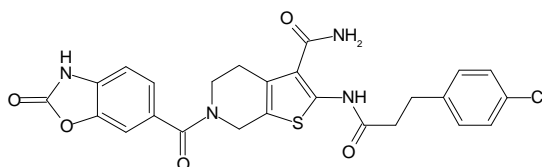
5 y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuesto seleccionado a partir del grupo compuesto por:



Compuesto

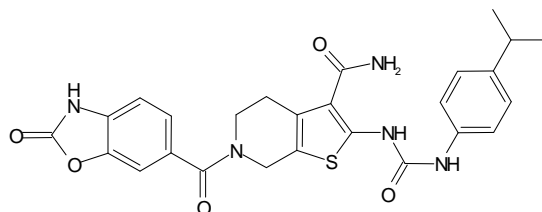
6



Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-propionilamino]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

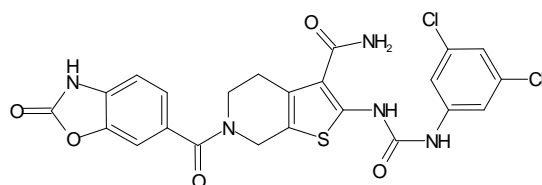
7



Amida del ácido 2-[3-(4-isopropil-fenil)-ureido]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

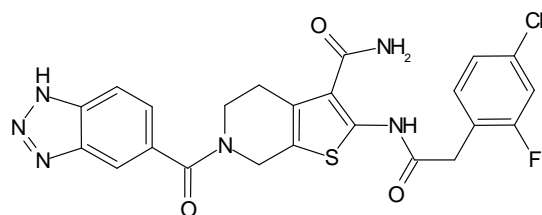
8



Amida del ácido 2-[3-(3,5-diclorofenil)-ureido]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

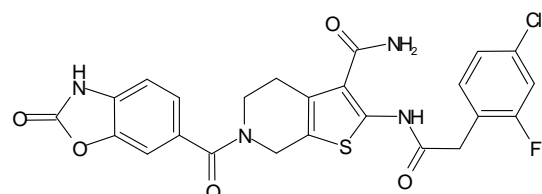
9



Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

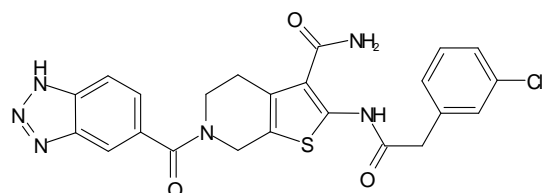
10



Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

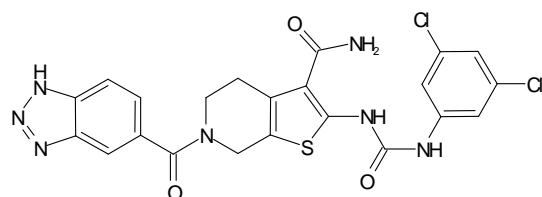
11



Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[2-(3-clorofenil)-acetilamino]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

12

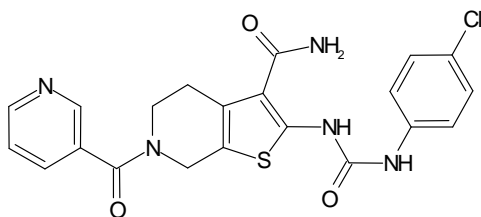


Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(3,5-diclorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto		<p>Amida del ácido 2-[2-(3-clorofenil)-acetilamino]-6-(2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico</p>
Compuesto		<p>Amida del ácido 2-[2-(4-clorofenil)-acetilamino]-6-(2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico</p>
Compuesto		<p>Amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-cloro-2-fluorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico</p>
Compuesto		<p>Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-piridin-3-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico</p>
Compuesto		<p>Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-piridin-2-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico</p>
Compuesto		<p>Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-piridin-2-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico</p>

Compuesto

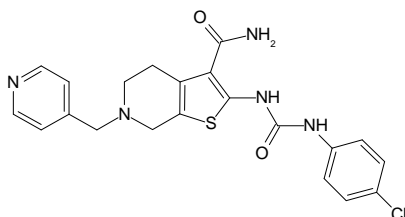
19



Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-(piridin-3-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

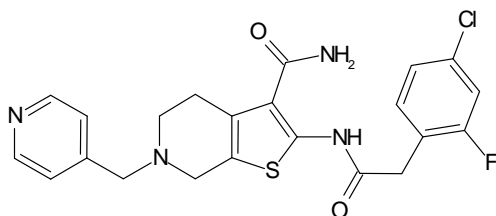
20



Amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-piridin-4-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

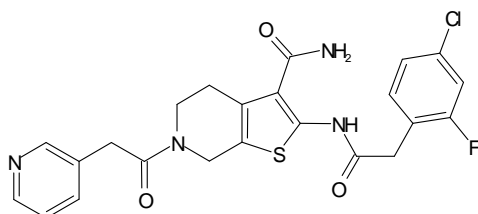
21



Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-piridin-4-ilmetil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

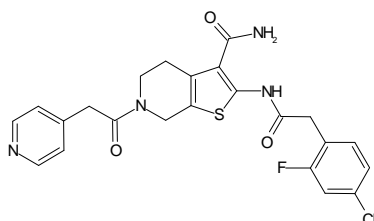
22



Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-(2-piridin-3-il-acetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

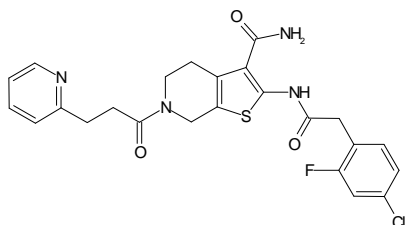
23



Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-(2-piridin-4-il-acetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

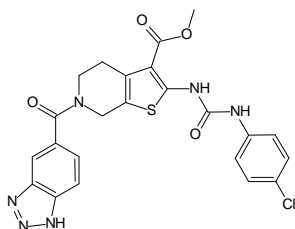
24



Amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-6-(3-piridin-2-il-propionil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

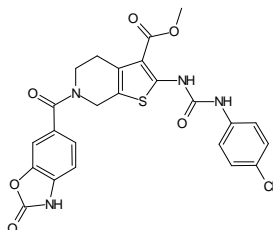
25



Éster metílico del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

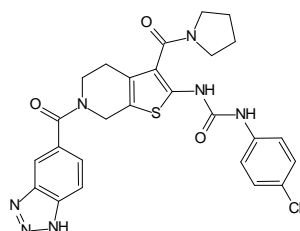
26



Éster metílico del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-6-(2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-6-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

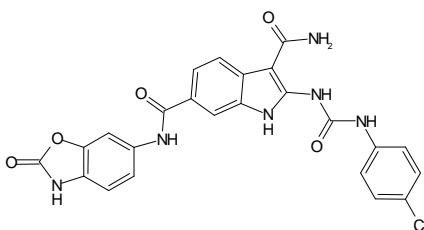
27



1-[6-(1H-Benzotriazol-5-carbonil)-3-(pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-2-il]-3-(4-clorofenil)-urea

Compuesto

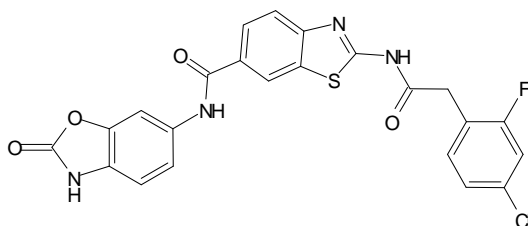
28



3-Amida 6-[(2-oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-6-il)-amida] del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-1H-indol-3,6-dicarboxílico

Compuesto

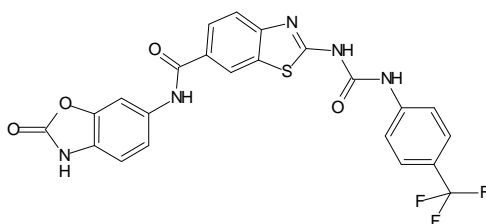
29



(2-Oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-6-il)-amida del ácido 2-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)-acetilamino]-benzotiazol-6-carboxílico

Compuesto

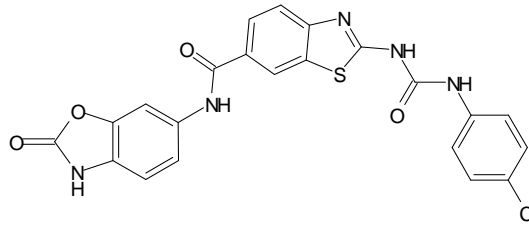
30



(2-Oxo-2,3-dihidrobenzooxazol-6-il)-amida del ácido 2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-benzotiazol-6-carboxílico

Compuesto

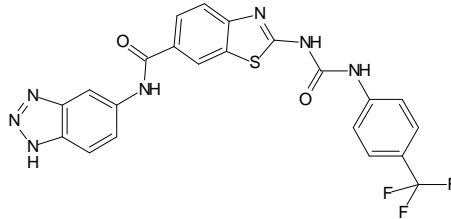
31



(2-Oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-amida del ácido 2-[3-(4-clorofenil)-ureido]-benzotiazol-6-carboxílico

Compuesto

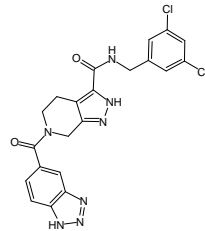
32



(1H-Benzotriazol-5-il)-amida del ácido 2-[3-(4-trifluorometil-fenil)-ureido]-benzotiazol-6-carboxílico

Compuesto

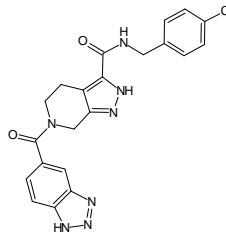
33



3,5-Dicloro-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

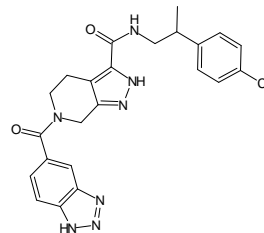
34



4-Cloro-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

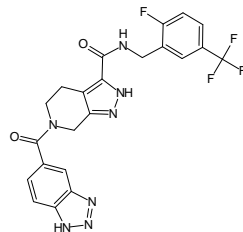
35



[2-(4-Clorofenil)-propil]-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

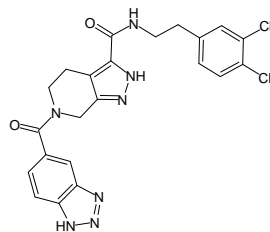
36



2-Fluoro-5-trifluorometil-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

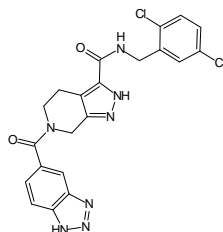
37



[2-(3,4-Diclorofenil)-etil]-
amida del ácido 6-(1H-
benzotriazol-5-carbonil)-
4,5,6,7-tetrahidro-2H-
pirazolo[3,4-c]piridin-3-
carboxílico

Compuesto

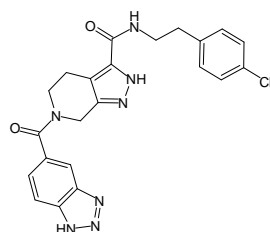
38



2,5-Dicloro-bencilamida
del ácido 6-(1H-
benzotriazol-5-carbonil)-
4,5,6,7-tetrahidro-2H-
pirazolo[3,4-c]piridin-3-
carboxílico

Compuesto

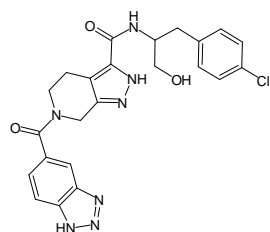
39



[2-(4-Clorofenil)-etil]-
amida del ácido 6-(1H-
benzotriazol-5-carbonil)-
4,5,6,7-tetrahidro-2H-
pirazolo[3,4-c]piridin-3-
carboxílico

Compuesto

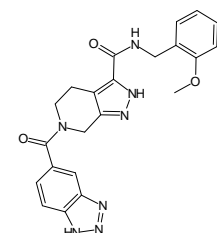
40



[2-(4-Clorofenil)-1-
hidroximetil-etil]-amida del
ácido 6-(1H-benzotriazol-
5-carbonil)-4,5,6,7-tetra-
hidro-2H-pirazolo[3,4-c]-
piridin-3-carboxílico

Compuesto

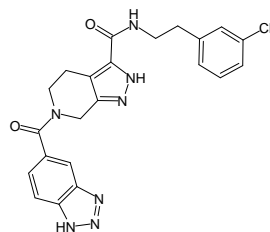
41



2-Metoxi-bencilamida del
ácido 6-(1H-benzotriazol-
5-carbonil)-4,5,6,7-tetra-
hidro-2H-pirazolo[3,4-c]-
piridin-3-carboxílico

Compuesto

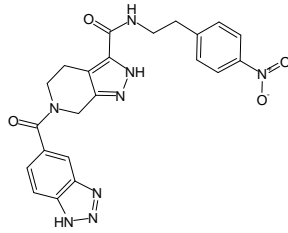
42



[2-(3-Clorofenil)-etil]-
amida del ácido 6-(1H-
benzotriazol-5-carbonil)-
4,5,6,7-tetrahidro-2H-
pirazolo[3,4-c]piridin-3-
carboxílico

Compuesto

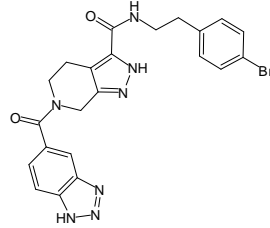
43



[2-(4-Nitro-phenil)-etil]-
amida del ácido 6-(1H-
benzotriazol-5-carbonil)-
4,5,6,7-tetrahidro-2H-
pirazolo[3,4-c]piridin-3-
carboxílico

Compuesto

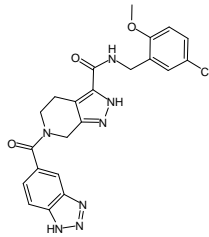
44



[2-(4-Bromofenil)-etil]-
amida del ácido 6-(1H-
benzotriazol-5-carbonil)-
4,5,6,7-tetrahidro-2H-
pirazolo[3,4-c]piridin-3-
carboxílico

Compuesto

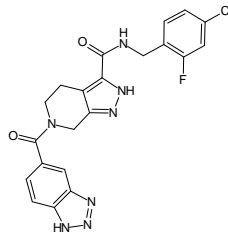
45



5-Cloro-2-metoxi-
bencilamida del ácido 6-
(1H-benzotriazol-5-
carbonil)-4,5,6,7-tetra-
hidro-2H-pirazolo[3,4-c]-
piridin-3-carboxílico

Compuesto

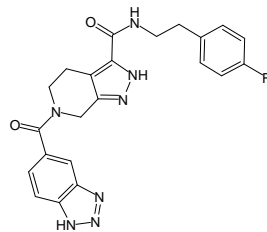
46



4-Cloro-2-fluoro-
bencilamida del ácido 6-
(1H-benzotriazol-5-
carbonil)-4,5,6,7-tetra-
hidro-2H-pirazolo[3,4-c]-
piridin-3-carboxílico

Compuesto

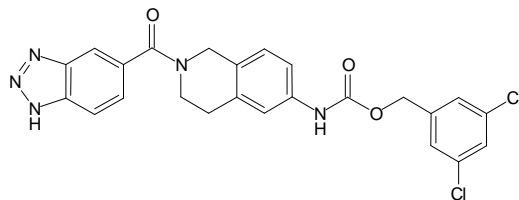
47



[2-(4-Fluorofenil)-etil]-
amida del ácido 6-(1H-
benzotriazol-5-carbonil)-
4,5,6,7-tetrahidro-2H-
pirazolo[3,4-c]piridin-3-
carboxílico

Compuesto

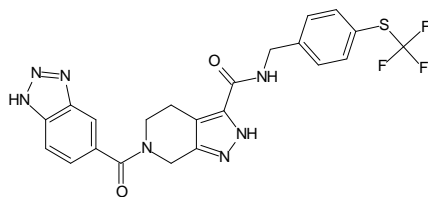
48



Éster 3,5-dicloro-bencílico
del ácido [2-(1H-
benzotriazol-5-carbonil)-
1,2,3,4-tetrahidro-
isoquinolin-6-il]-carbámico

Compuesto

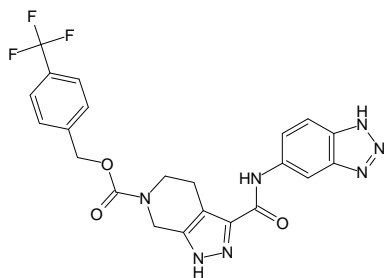
49



4-Trifluorometilsulfanil-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]-piridin-3-carboxílico

Compuesto

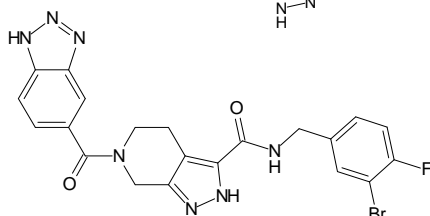
50



Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-1,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-6-carboxílico

Compuesto

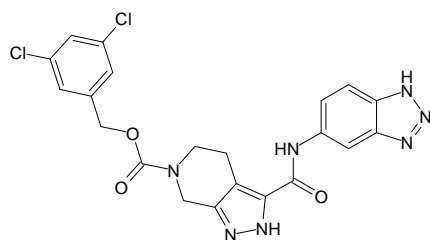
51



3-Bromo-4-fluoro-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]-piridin-3-carboxílico

Compuesto

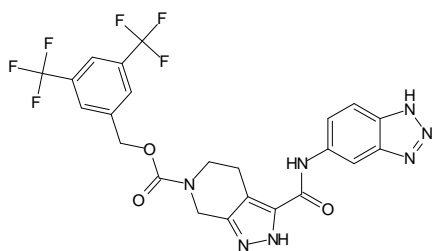
52



Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-6-carboxílico

Compuesto

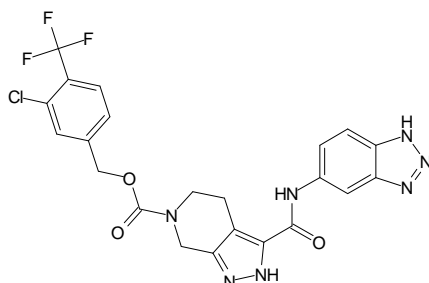
53



Éster 3,5-bis-trifluorometil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-6-carboxílico

Compuesto

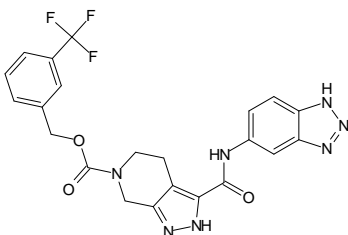
54



Éster 3-cloro-4-trifluorometil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-6-carboxílico

Compuesto

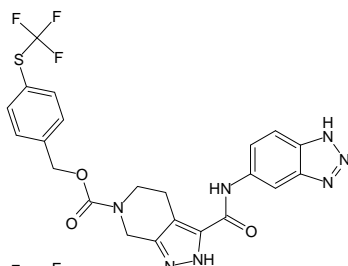
55



Éster 3-trifluorometil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico

Compuesto

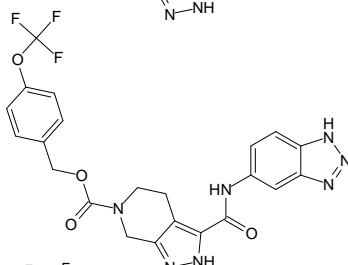
56



Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico

Compuesto

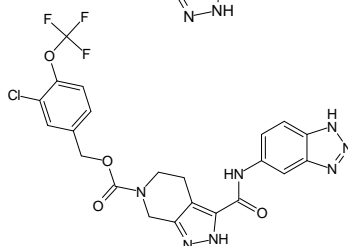
57



Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico

Compuesto

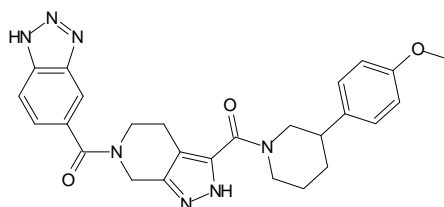
58



Éster 3-cloro-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 3-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-2,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-c]piridin-6-carboxílico

Compuesto

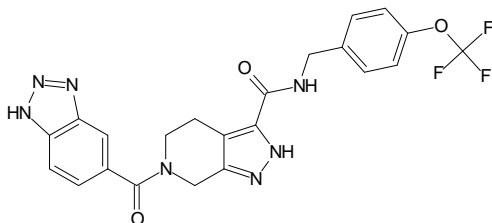
59



(1H-Benzotriazol-5-il)-{3-[3-(4-metoxi-fenil)-piperidin-1-carbonil]-2,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-c]piridin-6-il}-metanona

Compuesto

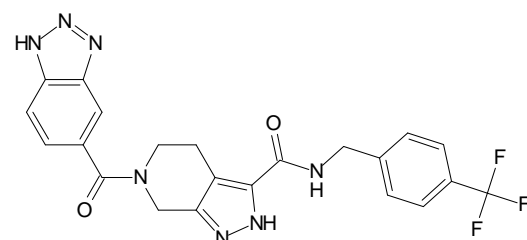
60



4-Trifluorometoxi-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

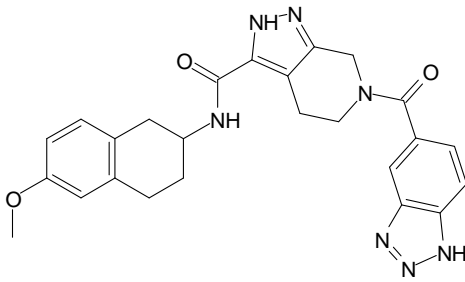
61



4-Trifluorometil-bencilamida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico

Compuesto

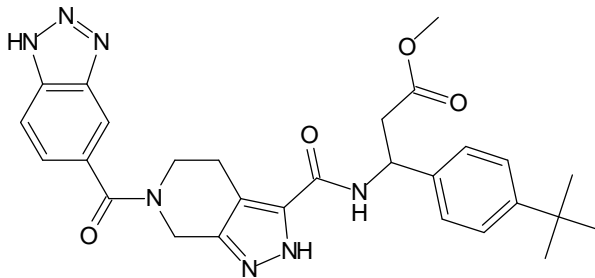
62



(6-Metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida del ácido 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico

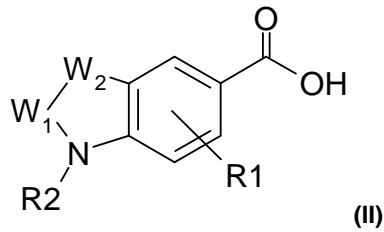
Compuesto

63

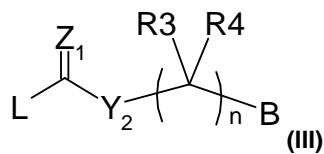


Éster metílico del ácido 3-{{6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carbonil]-amino}-3-(4-terc-butil-fenil)-propiónico

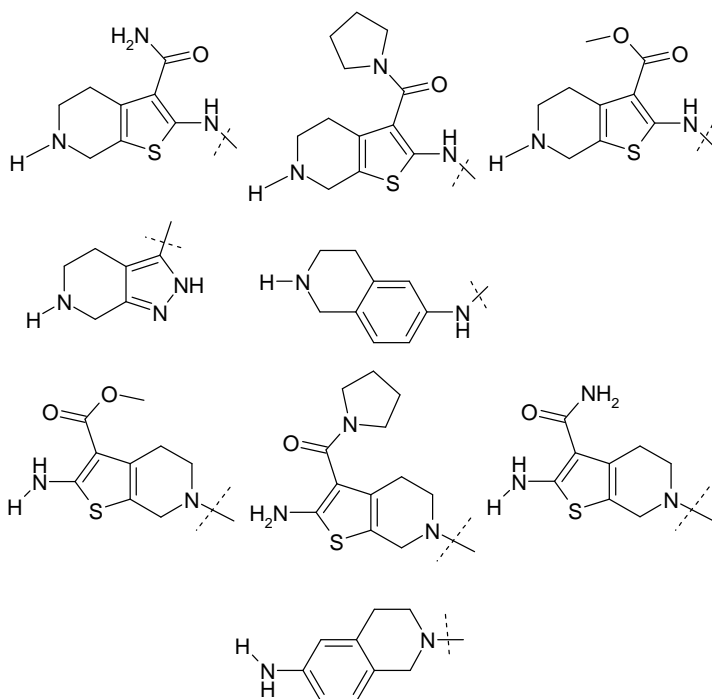
5. Proceso para la preparación de un compuesto según la fórmula (I) como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende las etapas de:
- (a) reacción de un compuesto de fórmula (II),



- 5 donde W_1 , W_2 , R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (III)



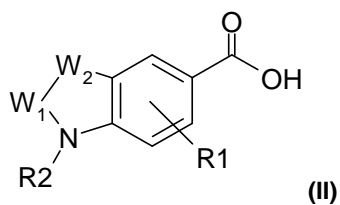
donde L se selecciona a partir del grupo compuesto por:



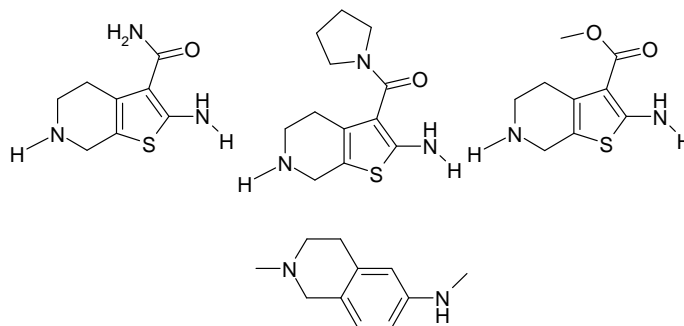
y donde Z_1 , Y_2 , R_3 , R_4 , B y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1, para producir un compuesto según la fórmula (I) como se indica en la reivindicación 1, en la que Y_1 indica «-C(O)-»;

o

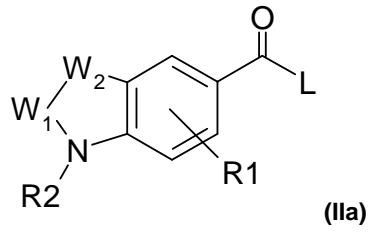
5 (b) reacción de un compuesto de fórmula (II)



donde W_1 , W_2 , R_1 y R_2 tienen los significados que se indican en la reivindicación 1, con un compuesto L seleccionado a partir del grupo compuesto por:

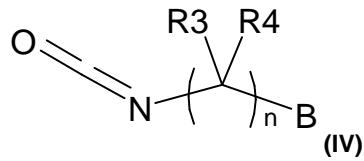


10 para producir un compuesto de fórmula (IIa)



donde W_1 , W_2 , R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1;

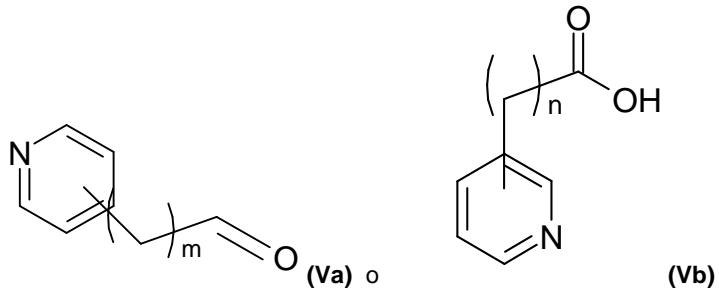
reacción adicional del compuesto de fórmula (IIa) con un compuesto de fórmula (IV)



5 donde R_3 , R_4 , B y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1, para producir un compuesto según la fórmula (I) como se indica en la reivindicación 1, en la que Z_1 indica «O», Y_2 indica «-N(R16)-» y $R16$ indica «H»;

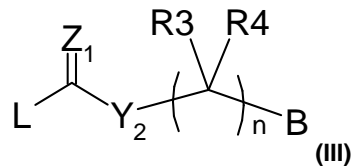
o

(c) reacción de un compuesto de fórmula (Va) o (Vb)

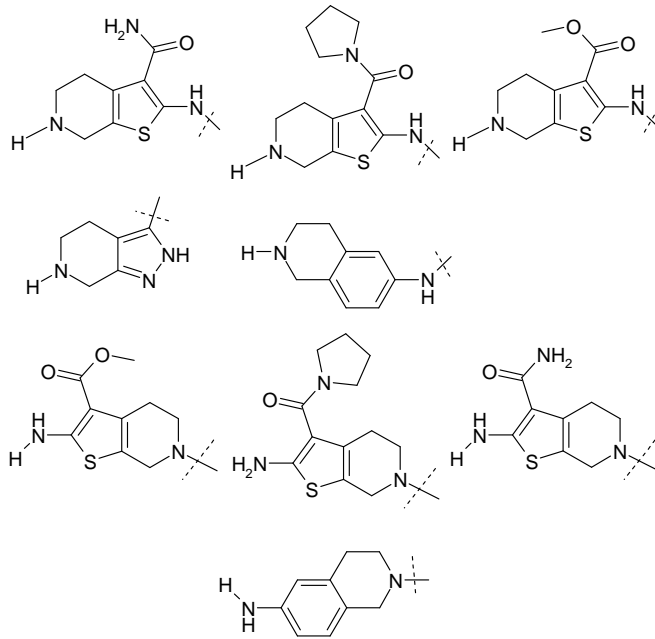


10

donde m y n son independientemente 0, 1 o 2, con un compuesto de fórmula (III)



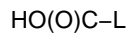
donde L se selecciona a partir del grupo compuesto por:



y donde Z_1 , Y_2 , R_3 , R_4 , B y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1, para producir un compuesto según la fórmula (I) como se indica en las reivindicaciones 1 y 2, en la que Y_1 indica «-C(R12)(R13)-» y R_{12} y R_{13} indican ambos «H» o Y_1 indica «-C(O)-»;

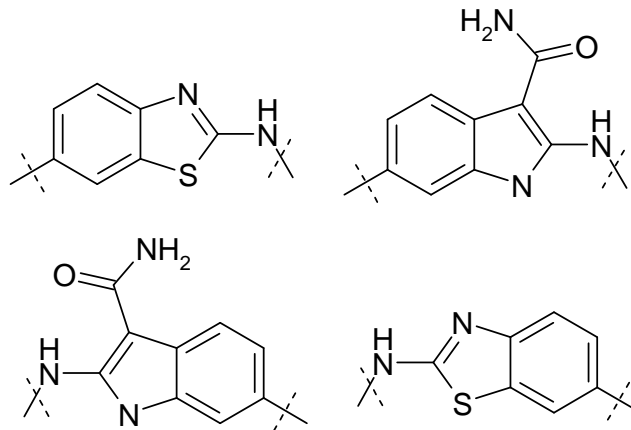
5 o

(d) reacción de un compuesto de fórmula (VI)



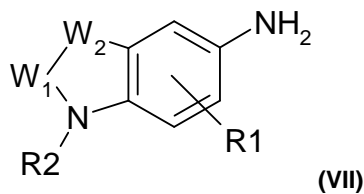
(VI)

donde L se selecciona a partir del grupo compuesto por:



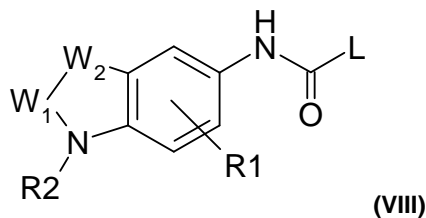
10

con un compuesto de fórmula (VII)



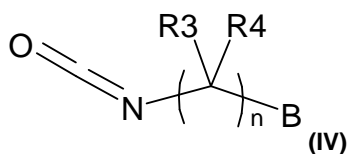
donde W_1 , W_2 , R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1;

para producir un compuesto de fórmula (VIII)



donde W_1 , W_2 , R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1;

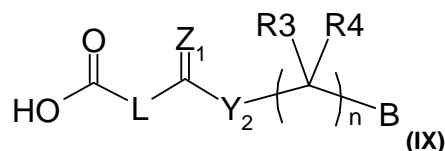
5 reacción adicional del compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (IV)



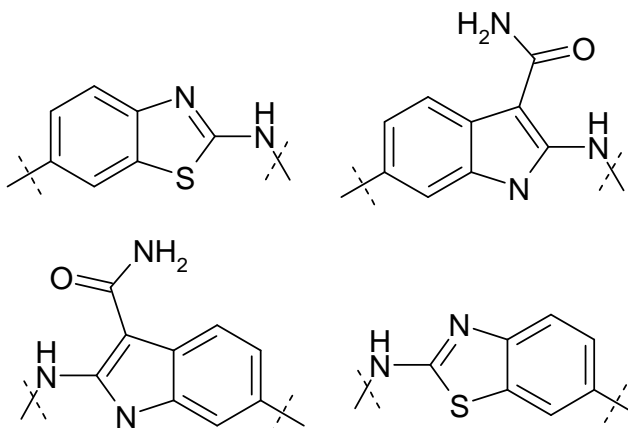
donde R_3 , R_4 , B y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1, para producir un compuesto según la fórmula (I) como se indica en la reivindicación 1, en la que Y_1 indica «-N(R_{10})-C(O)-», R_{10} indica «H», Z_1 indica «O», Y_2 indica «-N(R_{16})-» y R_{16} indica «H»;

10 o

(e) reacción de un compuesto de fórmula (IX)

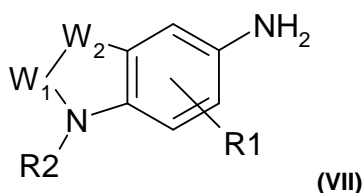


donde L se selecciona a partir del grupo compuesto por:



15

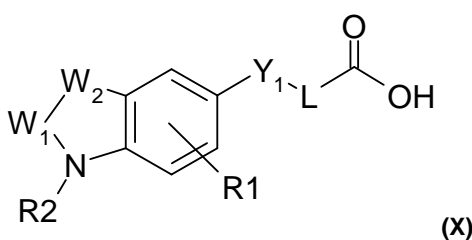
y donde Z_1 , Y_2 , R_3 , R_4 , B y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (VII)



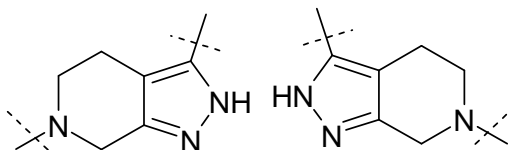
donde W_1 , W_2 , R_1 y R_2 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, para producir un compuesto según la fórmula (I) como se indica en la reivindicación 1, en la que Y_1 indica « $-N(R_{10})-C(O)-$ » y R_{10} indica «H»;

5 o

(f) reacción de un compuesto de fórmula (X)

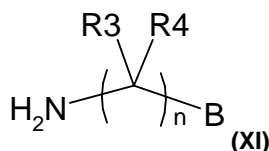


donde W_1 , W_2 , R_1 , R_2 e Y_1 tienen los significados que se indican en la reivindicación 1, donde L se selecciona a partir del grupo compuesto por:



10

con un compuesto de fórmula (XI)



15

donde R_3 , R_4 , B y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1, para producir un compuesto según la fórmula (I) como se indica en la reivindicación 1, en la que Z_1 indica «O», Y_2 indica « $-N(R_{16})-$ » y R_{16} indica «H».

20

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

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.

25

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 corpus, 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, arteriosclerosis, enfermedades oftálmicas, neovascularización coroidea, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, restenosis, curación de heridas y/o rechazo de trasplantes».
- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
9. Medicamento como se reivindica en la reivindicación 6, en el que dicho medicamento contiene al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.
 10. Medicamento como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 7 y 8 para su uso, en el que dicho medicamento contiene al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.
 11. Medicamento como se reivindica en la reivindicación 6, en el que el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.
 12. Medicamento como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8 para su uso, en el que el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional.
 13. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto como se reivindica en cualquier de las reivindicaciones 1 a 4.
 14. Composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 13, 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 sustancia farmacéuticamente activa adicional distinta del compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
 15. Kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto como se reivindica en cualquiera de la reivindicaciones 1 a 4 y/o al menos una composición farmacéutica como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14 y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una sustancia farmacológicamente activa adicional como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.