



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 279 419**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4468 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/4525 (2006.01)

C07D 211/58 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04763608 .9**

86 Fecha de presentación : **29.07.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1648458**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.04.2006**

54

Título: **Derivados de 2-4'(fenilamino)-piperidin-1-il-N-fenil-acetamida y compuestos relacionados como ligandos del neuropéptido Y5 (NPY5) para el tratamiento de la obesidad.**

30

Prioridad: **30.07.2003 ES 200301813**

73

Titular/es: **Laboratorios del Dr. Esteve, S.A.**
Av. Mare de Deu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

72

Inventor/es: **Torrens Jover, Antoni;**
Mas Prio, Josep;
Fisas Escasany, María, Ángeles y
Dordal Zueras, Alberto

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

74

Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 279 419 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-4'(fenilamino)-piperidin-1-il-N-fenil-acetamida y compuestos relacionados como ligandos del neuropéptido Y5 (NPY5) para el tratamiento de la obesidad.

La presente invención se refiere a compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de la fórmula general (I), a los métodos para su preparación, a los medicamentos que contienen estos compuestos, así como a su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de seres humanos o animales.

El neuropéptido Y (NPY), aislado por primera vez en extractos de cerebro porcino (Tatemoto *et. al.* Nature 1982, 296, 659), es un péptido de 36 aminoácidos perteneciente a la familia de los polipéptidos pancreáticos, y es uno de los péptidos más abundantes en el cerebro y en el sistema nervioso central. Además, el NPY se encuentra distribuido también en varias partes del sistema nervioso periférico.

Diversos estudios sugieren que el NPY desempeña un papel importante en la regulación de la ingestión de alimentos y particularmente en disfunciones alimenticias incluyendo, por ejemplo, obesidad, anorexia y bulimia. Específicamente, el NPY es un poderoso estimulante de la ingestión de alimentos. Así, cuando se inyecta directamente al SNC de ratones saciados provoca en estos un aumento significativo del apetito (Clark J. T. *et. al.* Endocrinology 1984, 115, 427; Levine A. S. *et. al.* Peptides 1984, 5, 1025; Stanley B. G. *et. al.* Life Sci. 1984, 35, 2635; Stanley B. G. *et. al.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1985, 82, 3940). Por otra parte, el NPY puede desempeñar un papel en la regulación de las funciones cognitivas, como por ejemplo la memoria, (Flood J. F. *et. al.* Brain Res. 1987, 421, 280; Redrobe J. P. *et. al.* Brain Res. 1999, 848, 153) y ser activo en procesos de ansiedad (Heilig M. *et. al.* Reg. Peptides 1992, 41, 61) y depresión (Heilig M. *et. al.* Eur. J. Pharmacol. 1988, 147, 465).

NPY se encuentra también distribuido en el sistema periférico. Algunos estudios indican que podría estar implicado, entre otros, en procesos de hipertensión (Michel M. C. *et. al.* J. Hypertens. 1995, 13, 385), y analgesia (Gehlert D. R. Life Sci. 1994, 55, 551).

Las proteínas endógenas que constituyen los receptores de unión al NPY han sido ampliamente estudiadas. Varias se han clonado y expresado. En la actualidad, se reconocen seis diferentes subtipos de receptores, denominados Y1 a Y6, (Hispskind P. A. *et. al.* Annu. Rep. Med. Chem. 1996, 31, 1; Grundemar L. *et. al.* TIPS Reviews, 15, 153,1994). Cada subtipo de receptor del NPY está generalmente asociado a una actividad biológica diferente. Así por ejemplo, el receptor Y2 se encuentra implicado en la inducción de convulsiones en ratas (Dumont Y. *et. al.* Brit. J. Pharmacol. 2000, 129, 1075).

El receptor que ha sido identificado más recientemente es el Y5 (Hu *et. al.* J. Biol. Chem. 1996, 271, 26315). Existen evidencias de que el receptor Y5 presenta un perfil farmacológico relacionado con la ingestión alimenticia que es único si se compara con los otros subtipos de receptores. El hecho de que el péptido [D-Trp³²]NPY, un agonista selectivo del receptor Y5, que no presenta afinidad por el receptor Y1, estimule la ingestión de alimentos en ratas (Gerald C. *et. al.* Nature, 1996, 382, 168), favorece la hipótesis que relaciona al receptor Y5 con el consumo exagerado de alimentos. Consecuentemente, los compuestos que tengan afinidad por el receptor Y5 deben ser eficaces inhibiendo la ingestión de alimentos y muy útiles en el control de enfermedades como la obesidad u otros trastornos alimenticios como anorexia, bulimia, caquexia o diabetes de tipo II. Además, se ha sugerido que tales compuestos son útiles para controlar enfermedades como artritis o epilepsia.

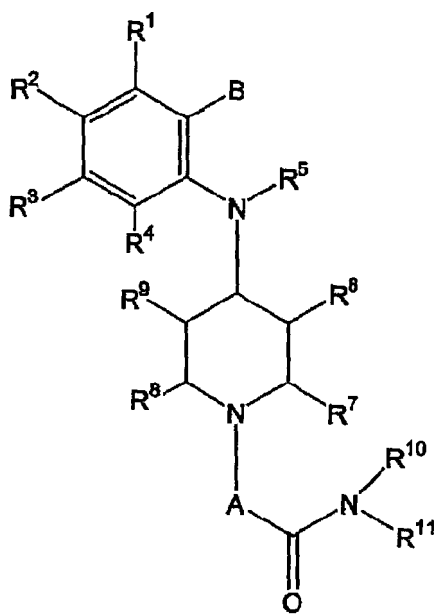
Se han descrito diversos antagonistas no peptídicos del receptor NPY5. Así, se han preparado derivados de 2-aminoquinazolina [Solic. Int. PCT WO 9720823, 1997 (Novartis AG)], sulfonamidas [Solic. Int. PCT WO 9719682, 1997 (Synaptic Pharmaceutical Corp.)], pirazoles [Solic. Int. PCT WO 9824768, 1998 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd)], aminopiridinas [Solic. Int. PCT WO 9840356, 1998 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd)], N-aralquil-2-tetralinaminas [Solic. Int. PCT WO 0020376, 2000 (Ortho McNeil Pharmaceutical Inc.)], diversas amidas [Solic. Int. PCT WO 9835957, 1998 (Bayer Corp.)], derivados de piridina y pirimidina [Solic. Int. PCT WO 9940091, 1999 (Amgen Inc.)], carbazoles [Solic. Int. PCT WO 0107409, 2001 (Astro Zeneca AB.)], espiroisoquinolinonas [Solic. Int. PCT WO 0113917, 2001 (Bristol-Myers Squibb Co.)].

Así pues, fue un objeto de la presente invención proporcionar compuestos novedosos que fueran adecuados en particular como principios activos en medicamentos, preferiblemente en medicamentos para la regulación de los receptores del neuropéptido Y, más preferiblemente del receptor del neuropéptido Y5 (NPY5), para la regulación de la ingestión alimenticia (ingesta de alimentos), preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de la ingestión alimenticia, tales como obesidad, anorexia, caquexia, bulimia o diabetes de tipo II (no insulino dependiente), para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso periférico, trastornos del sistema nervioso central, ansiedad, depresión, trastornos cognitivos, preferiblemente trastornos de la memoria, enfermedades cardiovasculares, dolor, epilepsia, artritis, síndrome hipertensivo, enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunológicas y otros trastornos mediados por NPY5 en animales y mamíferos, incluyendo el hombre.

ES 2 279 419 T3

Dicho objeto se cumplió proporcionando compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de la fórmula general (I),

5
10
15
20
25



(I)

30

en la que

35
40

R^1, R^2, R^3, R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituído, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituído, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituído y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituído, un resto nitro, ciano, $-OR^{12}$, $-O-(C=O)R^{13}$, $-SR^{14}$, $-SOR^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NH-SO_2R^{14}$, $-SO_2NH_2$, $-NR^{15}SR^{16}$ y $-O-P$,

45

R^5 representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituído, saturado o insaturado, lineal o ramificado, o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído,

50

R^6, R^7, R^8, R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituído, saturado insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, un resto ciano y un resto $-COOR^{17}$,

55

A representa un resto puente $-CHR^{18}-$ o $-CHR^{18}-CH_2-$,

60

B representa un radical alifático opcionalmente al menos monosustituído, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático opcionalmente al menos monosustituído, saturado o insaturado, un resto $COOR^{19}$, un resto $-(C=O)R^{20}$ o un resto $-CH_2OR^{23}$,

65

R^{10} representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído, un radical cicloalifático opcionalmente al menos monosustituído, saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituído, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituído, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituído,

70

R^{11} representa un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituído, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituído, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituído, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituído y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituído, o bien

ES 2 279 419 T3

R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

5 R¹² representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos
10 opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R¹³ representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene
15 opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

20 R¹⁴ representa un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo
25 opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un radical alifático
30 opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo
35 opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

o bien R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático, que puede ser al menos monosustituido y/o contener al menos un heteroátomo adicional como miembro
40 del anillo,

R¹⁷ representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene
45 opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R¹⁸ representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene
50 opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R¹⁹ representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal
55 o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R²⁰ representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal
60 o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un resto NR²¹R²²,

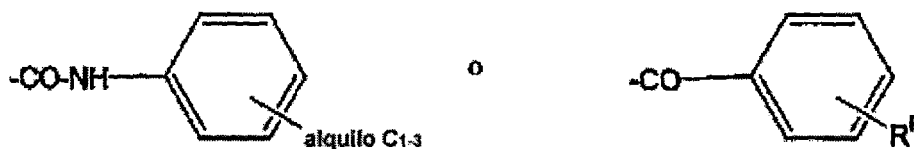
R²¹ representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal
65 o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

ES 2 279 419 T3

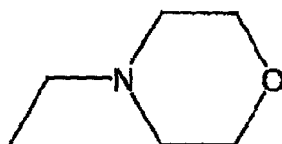
R²² representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R²³ representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, que puede comprender al menos un heteroátomo como miembro de la cadena, o un grupo $-(C=O)R^{13}$,

P representa hidrógeno, un radical alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, $-PO(O\text{-alquilo } C_{1-4})$, $-CO(O\text{-alquilo } C_{1-5})$,



Y R^P representa $-OCO\text{-alquilo } C_{1-3}$, $-CH_2\text{-N(alquilo } C_{1-4})_2$ o



opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato correspondiente, respectivamente.

Se prefieren compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos de la fórmula general (I) facilitada anteriormente, en la que

R¹, R², R³, R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, un resto nitro, ciano, $-OR^{12}$, $-OC(=O)R^{13}$, $-SR^{14}$, $-SOR^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NH-SO_2R^{14}$, $-SO_2NH_2$, $-NR^{15}SR^{16}$ y $-O-P$,

R⁵ representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, un resto ciano y un resto $-COOR^{17}$,

A representa un resto puente $-CHR^{18}-$ o $-CHR^{18}-CH_2-$,

B representa un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, un resto $COOR^{19}$, un resto $-(C=O)R^{20}$ o un resto $-CH_2OR^{23}$,

R¹⁰ representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R¹¹ representa un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcio-

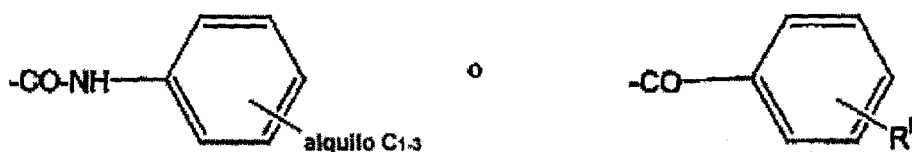
ES 2 279 419 T3

R²¹ representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

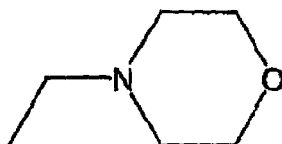
R²² representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R²³ representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, que puede comprender al menos un heteroátomo como miembro de la cadena, o un resto $-(C=O)R^{13}$,

P representa hidrógeno, un radical alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, $-PO(O\text{-alquilo } C_{1-4})$, $-CO(O\text{-alquilo } C_{1-5})$,



y R^P representa orto-OCO-alquilo C₁₋₃, $-CH_2-N(alquilo\ C_{1-4})_2$ en la posición meta o para del anillo de fenilo o



en la posición meta o para del anillo de fenilo,

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastéromeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastéromeros, en cualquier relación de mezcla, o una, preferiblemente sales fisiológicamente aceptables de los mismos, o solvatos correspondientes.

Según la presente invención, un sistema de anillos mono o policíclicos significa un sistema de anillos hidrocarbónicos mono o policíclico que puede ser saturado, insaturado o aromático. Si el sistema de anillos es policíclico, cada uno de sus diferentes anillos puede mostrar un grado distinto de saturación, es decir, puede ser saturado, insaturado o aromático. Opcionalmente, cada uno de los anillos del sistema de anillos mono o policíclicos puede contener uno o más heteroátomos como miembros del anillo, que pueden ser idénticos o diferentes y que pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en N, O, S y P, y más seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en N, O y S. Preferiblemente, el sistema de anillos policíclico puede incluir dos anillos que están condensados. Los anillos del sistema de anillos mono o policíclicos tienen preferiblemente 5 ó 6 miembros.

Si uno o más de los residuos R¹-R²³ y B representa un radical alifático, que está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxilo C₁₋₄ lineal o ramificado, perfluoroalcoxilo C₁₋₄ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, amino, carboxilo, amido, ciano, nitro, $-SO_2NH_2$, $-CO\text{-alquilo } C_{1-4}$, $-SO\text{-alquilo } C_{1-4}$, $-SO_2\text{-alquilo } C_{1-4}$, $-NH-SO_2\text{-alquilo } C_{1-4}$, donde el alquilo C₁₋₄ puede ser en cada caso lineal o ramificado, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido, y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, seleccionarse más preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, F, Cl, Br, metoxilo, etoxilo, CF₃ y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de los sustituyentes mencionados anteriormente, está en sí mismo al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en F, Cl, metilo y metoxilo.

Si uno o más de los residuos R¹-R²² y B representa o comprende un radical cicloalifático que se sustituye, a menos que se defina de otra forma, por uno o más sustituyentes, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, alcoxilo C₁₋₄ lineal o ramificado, perfluoroalcoxilo C₁₋₄ lineal o ramificado, fenoxilo, benzofilo, ciclohexilo, perfluoroalquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, $-NR^A R^B$ en el que R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, $-CH_2-CH_2-OH$ y fenilo, carboxilo, amido, ciano, nitro, $-SO_2NH_2$, $-CO\text{-alquilo}$

ES 2 279 419 T3

C_{1-4} , $-\text{CO-O-}$ alquilo C_{1-4} , $-\text{SO-}$ alquilo C_{1-4} , $-\text{SO}_2\text{-}$ alquilo C_{1-4} , $-\text{NH-SO}_2\text{-}$ alquilo C_{1-4} , en el que el alquilo C_{1-4} puede en cada caso ser lineal o ramificado, fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, que se selecciona más preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, benzofilo, fenoxilo, ciclohexilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO-CH}_3$, $-\text{CO-OCH}_3$, $-\text{NR}^A\text{R}^B$ donde R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ y fenilo, y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de estos sustituyentes en sí mismo es al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en F, Cl, metilo y metoxilo.

Si uno o más de los residuos $R^1\text{-R}^4$ y $R^{10}\text{-R}^{18}$ comprende un grupo alquileo que está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxilo C_{1-4} lineal o ramificado, perfluoroalcoxilo C_{1-4} lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_{1-4} lineal o ramificado, amino, carboxilo, amido, ciano, nitro, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CO-}$ alquilo C_{1-4} , $-\text{SO-}$ alquilo C_{1-4} , $-\text{SO}_2\text{-}$ alquilo C_{1-4} , $-\text{NH-SO}_2\text{-}$ alquilo C_{1-4} , en el que el alquilo C_{1-4} puede ser lineal o ramificado, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, que se selecciona más preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, F, Cl, Br, metoxilo, etoxilo, CF_3 y fenilo no sustituido. Si cualquiera de estos sustituyentes en sí mismo es al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en F, Cl, metilo y metoxilo.

Si uno o más de los residuos $R^1\text{-R}^4$ y $R^{10}\text{-R}^{22}$ comprende un sistema de anillos mono o policíclicos que está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, alcoxilo C_{1-4} lineal o ramificado, perfluoroalcoxilo C_{1-4} lineal o ramificado, perfluoroalquilo C_{1-4} lineal o ramificado, amino, carboxilo, amido, ciano, ceto, nitro, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CO-}$ alquilo C_{1-4} , $-\text{SO-}$ alquilo C_{1-4} , $-\text{SO}_2\text{-}$ alquilo C_{1-4} , $-\text{NH-SO}_2\text{-}$ alquilo C_{1-4} , en el que el alquilo C_{1-4} puede ser lineal o ramificado, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, más preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, CF_3 , ceto ($=\text{O}$), ciano y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de estos sustituyentes es en sí mismo al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en F, Cl, metilo y metoxilo.

Si uno o más de los residuos $R^1\text{-R}^4$ y $R^{10}\text{-R}^{22}$ representa o comprende un radical arilo que está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxilo C_{1-4} lineal o ramificado, alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, perfluoroalcoxilo C_{1-4} lineal o ramificado, fenoxilo no sustituido o al menos monosustituido, benzofilo no sustituido o al menos monosustituido, ciclohexilo, perfluoroalquilo C_{1-4} lineal o ramificado, NR^AR^B en el que R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ y fenilo, carboxilo, amido, ciano, nitro, $-\text{C(H)(OH)(fenilo)}$, $-\text{C(H)(OH)(CH}_3)$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CO-}$ alquilo C_{1-4} , $-\text{CO-O-}$ alquilo C_{1-4} , SO- alquilo C_{1-4} , $\text{SO}_2\text{-}$ alquilo C_{1-4} , $-\text{NH-SO}_2\text{-}$ alquilo C_{1-4} , en el que el alquilo C_{1-4} puede ser lineal o ramificado, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, que se selecciona más preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, ciano, metoxilo, etoxilo, benzofilo no sustituido o al menos monosustituido, fenoxilo no sustituido o al menos monosustituido, ciclohexilo, CF_3 , $-\text{C(H)(OH)(fenilo)}$, $-\text{C(H)(OH)(CH}_3)$, $-\text{CO-CH}_3$, $-\text{CO-OCH}_3$, $-\text{NR}^A\text{R}^B$ en el que R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ y fenilo, y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de estos sustituyentes en sí mismo es al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en F, Cl, metilo y metoxilo.

Si uno o más de los residuos $R^1\text{-R}^4$ y $R^{10}\text{-R}^{22}$ representa o comprende un radical heteroarilo que está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxilo C_{1-4} lineal o ramificado, alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, perfluoroalcoxilo C_{1-4} lineal o ramificado, fenoxilo no sustituido o al menos monosustituido, benzofilo no sustituido o al menos monosustituido, ciclohexilo, perfluoroalquilo C_{1-4} lineal o ramificado, NR^AR^B en el que R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ y fenilo, carboxilo, amido, ciano, nitro, $-\text{C(H)(OH)(fenilo)}$, $-\text{C(H)(OH)(CH}_3)$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{CO-}$ alquilo C_{1-4} , $-\text{CO-O-}$ alquilo C_{1-4} , SO- alquilo C_{1-4} , $\text{SO}_2\text{-}$ alquilo C_{1-4} , $-\text{NH-SO}_2\text{-}$ alquilo C_{1-4} , en el que el alquilo C_{1-4} puede ser lineal o ramificado, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, que se selecciona más preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, F, Cl, Br, metilo, etilo, ciano, metoxilo, etoxilo, benzofilo no sustituido o al menos monosustituido, fenoxilo no sustituido o al menos monosustituido, ciclohexilo, CF_3 , $-\text{C(H)(OH)(fenilo)}$, $-\text{C(H)(OH)(CH}_3)$, $-\text{CO-CH}_3$, $-\text{CO-OCH}_3$, $-\text{NR}^A\text{R}^B$ en el que R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ y fenilo, y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de estos sustituyentes en sí mismo es al menos monosustituido, dichos sustituyentes pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en F, Cl, metilo y metoxilo.

ES 2 279 419 T3

Si R¹⁰ y R¹¹ y/o R¹⁵ y R¹⁶ forman un anillo heterocíclico, que es sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos sustituyentes puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxilo C₁₋₄ lineal o ramificado, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, perfluoroalcoxilo C₁₋₄ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, amino, carboxilo, amido, ciano, nitro, -SO₂NH₂, -CO-
5 alquilo C₁₋₄, -SO-alquilo C₁₋₄, -SO₂-alquilo C₁₋₄, -NH-SO₂-alquilo C₁₋₄, en el que el alquilo C₁₋₄ puede ser lineal o ramificado, un radical fenilo o naftilo no sustituido o al menos monosustituido y un radical furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo no sustituido o al menos monosustituido, que se selecciona más preferiblemente del grupo que consiste en hidroxilo, F, Cl, Br, metoxilo, etoxilo, metilo, CF₃, y un radical fenilo no sustituido. Si cualquiera de estos sustituyentes en sí mismo es al menos monosustituido, dichos
10 sustituyentes pueden seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en F, Cl, metilo y metoxilo.

Si R¹⁰ y R¹¹ y/o R¹⁵ y R¹⁶ forman un anillo heterocíclico que contiene uno o más heteroátomos adicionales como miembros del anillo, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos heteroátomos puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en N, O y S, y más preferiblemente del grupo que consiste en N y O.
15

Si uno o más de los residuos R¹-R²² y B representa un radical cicloalifático que contiene uno o más heteroátomos como miembros del anillo, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos heteroátomos puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en N, O, S y P, más preferiblemente del grupo que consiste en N, O y S.
20

Si uno o más de los residuos R¹-R⁴ y R¹⁰-R²² representa o comprende un radical heteroarilo que contiene uno o más heteroátomos adicionales como miembros del anillo, a menos que se defina de otra forma, cada uno de estos heteroátomos puede seleccionarse preferiblemente del grupo que consiste en N, O, S y P, más preferiblemente del grupo que consiste en N, O y S.
25

Si R²³ representa un radical alifático, que comprende al menos un heteroátomo como miembro de la cadena, cada uno de estos heteroátomos puede ser preferiblemente O o S, más preferiblemente O.

Compuestos preferidos de la fórmula general (I) son también aquéllos en los que R¹, R², R³, R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, un radical alifático C₁₋₆, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C₃₋₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, un resto nitro, ciano, -OR¹², -OC(=O)R¹³, -SR¹⁴, -SOR¹⁴, -SO₂R¹⁴, -NH-SO₂R¹⁴, -SO₂NH₂ y -NR¹⁵R¹⁶.
30
35

R⁵ representa hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, o un radical cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado,
40

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, un resto ciano y un resto COOR⁷,
45

A representa un resto puente -CHR¹⁸- o -CHR¹⁸-CH₂-,

B representa un radical alifático C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, un resto COOR¹⁹, un resto COR²⁰ o un resto -CH₂OR²³,
50

R¹⁰ representa hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C₃₋₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,
55

R¹¹ representa un radical alifático C₁₋₆ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C₃₋₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o bien
60
65

ES 2 279 419 T3

R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo de 5 ó 6 miembros heterocíclico saturado, insaturado o aromático, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

5 R¹² representa hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C₃₋₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

15 R¹³ representa hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C₃₋₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

25 R¹⁴ representa un radical alifático C₁₋₆ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C₃₋₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

35 R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C₃₋₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

40 o bien R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático de 5 ó 6 miembros, que puede ser al menos monosustituido y/o contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo,

45 R¹⁷ representa hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C₃₋₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

55 R¹⁸ representa hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C₃₋₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos, opcionalmente al menos monosustituido,

60 R¹⁹ representa hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C₃₋₈ saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

65 R²⁰ representa hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C₃₋₈, opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, o un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un resto NR²¹R²²,

ES 2 279 419 T3

R²¹ representa hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C₃₋₈, opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, o un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

5

R²² representa hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C₃₋₈, opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, o un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

10

R²³ representa hidrógeno, un radical alifático C₁₋₆ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, que puede comprender al menos un heteroátomo como miembro de la cadena, o un resto -(C=O)R¹³,

15

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o los correspondientes solvatos, respectivamente.

20

Particularmente se prefieren los compuestos de la fórmula general (I) en la que R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, un radical alifático C₁₋₃ opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C₅₋ o C₆₋, saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C₁ o C₂ opcionalmente al menos monosustituido, un resto nitro, ciano, -OR¹², -OC(=O)R¹³, -SR¹⁴ y -NR¹⁵R¹⁶, que se seleccionan independientemente cada uno preferiblemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CF₂CF₃, ciclopentilo, ciclohexilo, nitro, ciano y -OR¹² y los residuos restantes R⁵-R²³ y A y B tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptables del mismo, o los correspondientes solvatos, respectivamente.

30

También se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula general (I), en la que R⁵ representa H o un radical alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, preferiblemente H, CH₃ o CH₂CH₃ y los residuos restantes R¹-R⁴, R⁶-R²³, A y B tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o los correspondientes solvatos, respectivamente.

35

También se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula general (I), en la que R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, un radical alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, un ciano y un resto COOR¹⁷, que se seleccionan más preferiblemente del grupo que consiste en H, CH₃, CH₂CH₃ y un resto ciano, más preferiblemente todos representan H y los residuos restantes R¹-R⁵, R¹⁰-R²³, A y B tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o los correspondientes solvatos, respectivamente.

45

También se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula general (I), en la que B representa un radical alquilo C₁₋₃ opcionalmente al menos monosustituido, opcionalmente ramificado, un resto COOR¹⁹, o un resto CH₂OR²³, preferiblemente un resto COOR¹⁹, un resto CH₂OR²³ o un radical alquilo C₁₋₂, más preferiblemente un resto COOR¹⁹ o un resto CH₂OR²³, y los residuos restantes R¹-R²³ y A tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o solvatos correspondientes, respectivamente.

55

También se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula general (I), en la que R¹⁰ representa hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, más preferiblemente hidrógeno, y los residuos restantes R¹-R⁹, R¹¹-R²³, A y B tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o solvatos, respectivamente.

60

También se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula general (I), en la que R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en un radical fenilo no sustituido, un radical fenilo que es opcionalmente al menos monosustituido con un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, un radical alcóxido C₁₋₄ lineal o ramificado, un radical perfluoroalquilo C₁₋₄, lineal o ramificado, un radical perfluoroalcóxido C₁₋₄ lineal o ramificado, F, Cl, Br, ciclohexilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, benzoilo, ciano, -C(=O)alquilo C₁₋₂, -C(=O)

65

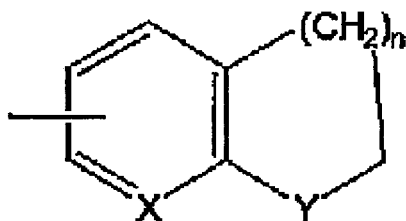
ES 2 279 419 T3

Oalquilo C_{1-2} , -carboxilo, -C(H)(OH)(fenilo), -C(H)(OH)(CH₃) y -NR^AR^B en el que R^A, R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, -CH₂-CH₂-OH y un radical fenilo no sustituido,

5 un radical tiazol no sustituido,

un grupo de la fórmula general (A),

10



15

20

(A),

25 en la que

n es 1 ó 2,

X representa CH o N,

30

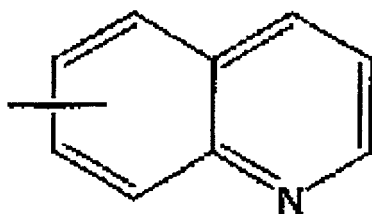
Y representa CH₂, O, N-R^C, CH-OH o C(=O),

R^C es H o un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado,

35

un grupo de la fórmula (B),

40



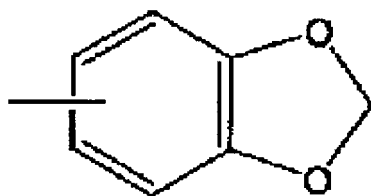
45

(B)

50 un grupo de la fórmula (C),

50

55



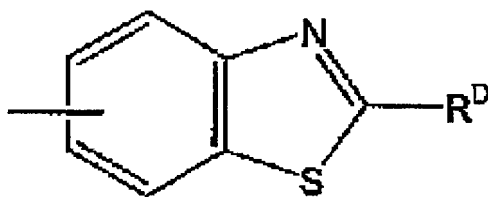
60

(C)

65

un grupo de la fórmula general (D),

5



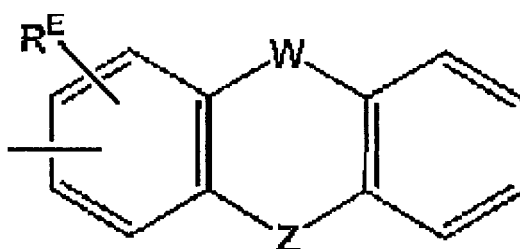
10

(D)

15

en la que R_D es H o un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado y un grupo de la fórmula general (E),

20



25

30

(E)

en la que

35

R^E representa H, un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado o un radical alcoxilo C_{1-4} lineal o ramificado,

W representa un enlace entre los dos anillos aromáticos, CH_2 , $CH-OH$ o $C(=O)$,

40

Z representa CH_2 , O, S, $CH-OH$, $C(=O)$ o $N-R^F$ en la que R^F representa H o un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, y los residuos restantes $R^1-R^{10}-R^{12}-R^{23}$, A y B tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o solvatos correspondientes, respectivamente.

45

Los expertos en la técnica entienden que los grupos mencionados anteriormente (A)-(E) pueden estar enlazados a través de cualquier miembro del anillo adecuado de cualquier anillo, por ejemplo, el grupo (B) puede estar también enlazado a través del anillo que contiene el átomo de nitrógeno.

50

También se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula general (I) en la que R^{10} y R^{11} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado, que es opcionalmente al menos monosustituido con un radical metilo y/o condensado con un radical fenilo o ciclohexilo no sustituido o al menos monosustituido, siendo dicho radical fenilo o ciclohexilo al menos monosustituido con F y/o OCH_3 y los residuos restantes R^1-R^9 , $R^{12}-R^{23}$, A y B tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o solvatos correspondientes, respectivamente.

55

60

También se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula general (I) en la que R^{12} representa H, un radical alquilo C_{1-4} , un radical ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H, CH_3 , C_2H_5 o un radical fenilo, y los residuos restantes R^1-R^{11} , $R^{13}-R^{23}$, A y B tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o solvatos correspondientes, respectivamente.

65

También se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula general (I) en la que R^{13} representa H, un radical alquilo C_{1-4} , ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H, CH_3 , C_2H_5 o fenilo, y los residuos restantes R^1-R^{12} , $R^{14}-R^{23}$, A y B tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus

ES 2 279 419 T3

estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o solvatos correspondientes, respectivamente.

5 También se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula general (I) en la que R^{14} representa H, un radical alquilo C_{1-4} , ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H, CH_3 , C_2H_5 o fenilo, y los residuos restantes R^1-R^{13} , $R^{15}-R^{23}$, A y B tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o solvatos correspondientes, respectivamente.

15 También se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula general (I) en la que R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, un radical alquilo C_{1-4} , ciclohexilo y un radical fenilo, preferiblemente del grupo que consiste en H, CH_3 , C_2H_5 y fenilo, y los residuos restantes R^1-R^{14} , $R^{17}-R^{23}$, A y B tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o solvatos correspondientes, respectivamente.

20 También se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula general (I) en la que R^{17} representa H, un radical alquilo C_{1-4} , ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H, CH_3 , C_2H_5 o fenilo, y los residuos restantes R^1-R^{16} , $R^{18}-R^{23}$, A y B tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o solvatos correspondientes, respectivamente.

30 También se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula general (I) en la que R^{18} representa H, un radical alquilo C_{1-4} o un radical fenilo, preferiblemente H, CH_3 o fenilo, y los residuos restantes R^1-R^{17} , $R^{19}-R^{23}$, A y B tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o solvatos correspondientes, respectivamente.

35 También se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula general (I) en la que R^{19} representa H, o un radical alquilo C_{1-4} ramificado o lineal, preferiblemente H o un radical alquilo C_{1-2} , y los residuos restantes R^1-R^{18} , $R^{20}-R^{23}$, A y B tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o solvatos correspondientes, respectivamente.

40 También se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula general (I) en la que R^{20} representa H, un radical alquilo C_{1-4} ramificado o lineal o un resto $NR^{21}R^{22}$, preferiblemente H, un radical alquilo C_{1-2} o un resto $NR^{21}R^{22}$ y los residuos restantes R^1-R^{19} , $R^{21}-R^{23}$, A y B tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o solvatos correspondientes, respectivamente.

50 También se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula general (I) en la que R^{21} representa H o un radical alquilo C_{1-4} ramificado o lineal, preferiblemente H o un radical alquilo C_{1-2} y los residuos restantes R^1-R^{20} , R^{22} , R^{23} , A y B tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o solvatos correspondientes, respectivamente.

55 También se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula general (I) en la que R^{22} representa H o un radical alquilo C_{1-4} , ramificado o lineal, preferiblemente H o un radical alquilo C_{1-2} y los residuos restantes R^1-R^{21} , R^{23} , A y B tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o solvatos correspondientes, respectivamente.

60 También se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula general (I) en la que R^{23} representa H o un radical alquilo C_{1-4} ramificado o lineal, preferiblemente H o un radical alquilo C_{1-2} y los residuos restantes R^1-R^{22} , A y B tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o solvatos correspondientes, respectivamente.

ES 2 279 419 T3

También se prefieren particularmente los compuestos de la fórmula los general (I) en la que A representa un grupo -CH₂ o y los residuos restantes R¹-R²³ y B tienen el significado que se indica anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, sus racematos o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o sales, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o solvatos correspondientes, respectivamente.

También se prefieren particularmente los compuestos de piperidina 1,4-disustituídos de la fórmula general (I) que se indica anteriormente, en la que

R¹, R², R³, R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, OH, CH₃ y OCH₃,

R⁵ representa hidrógeno,

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ representan todos H,

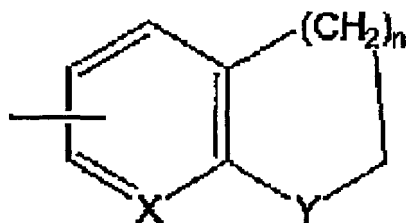
A representa -CH₂-,

B representa un grupo -CH₂-OH o -(C=O)-O-CH₃,

R¹⁰ representa hidrógeno,

R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo no sustituido, fenilo que es opcionalmente al menos monosustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en ciclohexilo, fenilo, fenoxilo, benzoílo, -C(=O)-alquilo C₁₋₂, -C(H)(OH)(fenilo) y -C(H)(OH)(CH₃),

un grupo de la fórmula general (A)



(A),

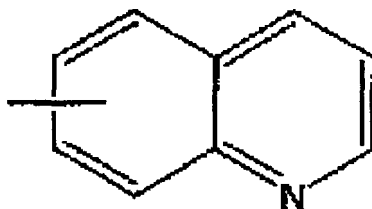
en la que

n es 1 ó 2,

X representa CH,

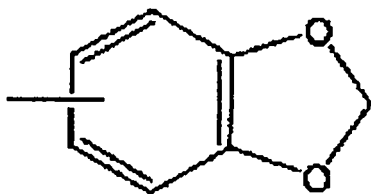
Y representa CH-OH o C(=O),

un grupo de la fórmula (B),



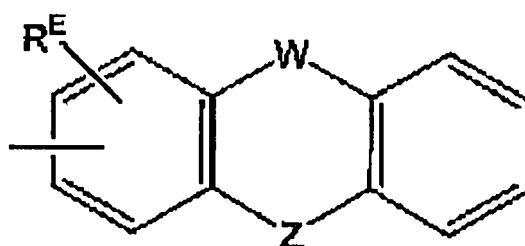
(B)

un grupo de la fórmula (C),



(C)

15 y un grupo de la fórmula general (E),



(E)

30 en la que

35 R^E representa H, un radical alquilo C_{1-4} ramificado o lineal, o un radical alcoxilo C_{1-4} ramificado o lineal,

40 Z representa CH_2 , O, S, $CH-OH$, $C(=O)$ o $N-R^F$ en el que R^F representa H o un radical alquilo que se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo,

45 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, o solvato correspondiente, respectivamente.

Los que más se prefieren son los compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de la fórmula general (I), que se seleccionan de la lista B de la parte de ejemplos que se indica a continuación.

50 Por tanto, los que más se prefieren son los compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de la fórmula general (I):

[1] N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-il]acetamida;

[2] 2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida;

55 [3] 2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida;

[4] N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida;

60 [5] N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida;

[6] éster metílico del ácido 2-{1-[(9-oxo-9H-fluoren-3-ilcarbamoil)-metil]-piperidin-4-ilamino} benzoico y

[7] 2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-fenil-acetamida,

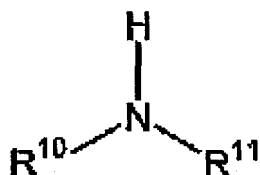
65 [8] 2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida,

ES 2 279 419 T3

opcionalmente en forma de una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, más preferiblemente en forma de una sal de adición ácida fisiológicamente aceptable, más preferiblemente aún una sal clorhidrato, o un solvato correspondiente.

5 En otro aspecto, la presente invención también aporta un proceso para la preparación de compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de la fórmula general (I), en la que R^1 - R^{23} , A y B tienen el significado que se indica anteriormente, según el que al menos un compuesto de la fórmula general (II),

10



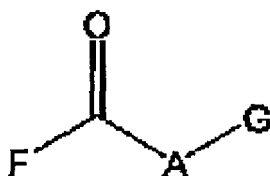
15

(II)

20

en la que R^{10} y R^{11} tienen el significado que se indica anteriormente, se hace reaccionar con al menos un compuesto de la fórmula general (III),

25



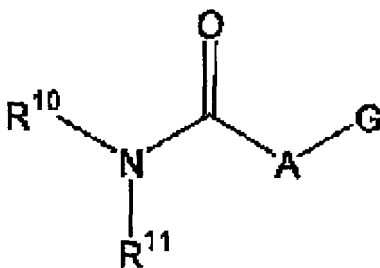
30

35

(III)

40 en la que A tiene el significado que se indica anteriormente, F representa halógeno, hidroxilo o un grupo O-acilo y G representa halógeno, preferiblemente cloro, en un medio de reacción adecuado y preferiblemente en presencia de al menos una base y/o al menos opcionalmente un agente auxiliar, haciendo reaccionar el compuesto que se obtiene así de la fórmula general (IV)

45



50

55

(IV),

60

en la que A, G, R^{10} y R^{11} tienen el significado que se define anteriormente, se hace reaccionar con al menos un compuesto piperidínico de la fórmula general (V) y/o una sal, preferiblemente su sal clorhidrato,

65

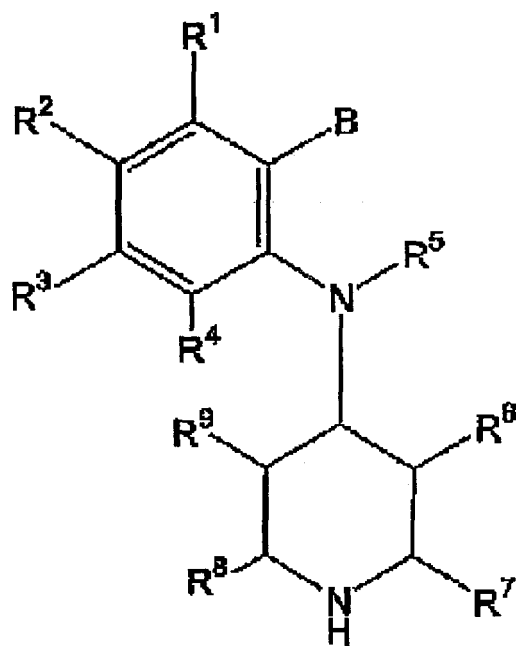
5

10

15

20

25



(V),

30

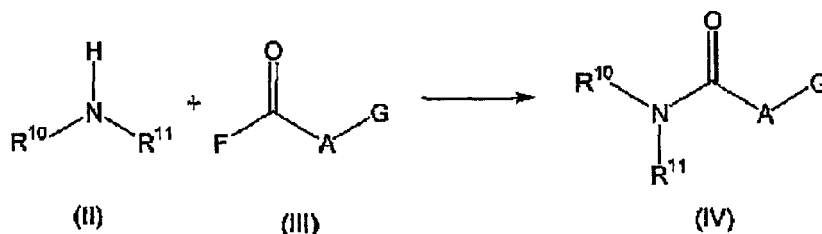
en la que R¹ a R⁹ y B tienen el significado que se define anteriormente, en un medio de reacción adecuado, opcionalmente en presencia de al menos una base y/o al menos un agente auxiliar para obtener un compuesto de la fórmula general (I).

35

Según la invención, el proceso puede ilustrarse como un ejemplo mediante el siguiente esquema de reacción (A):

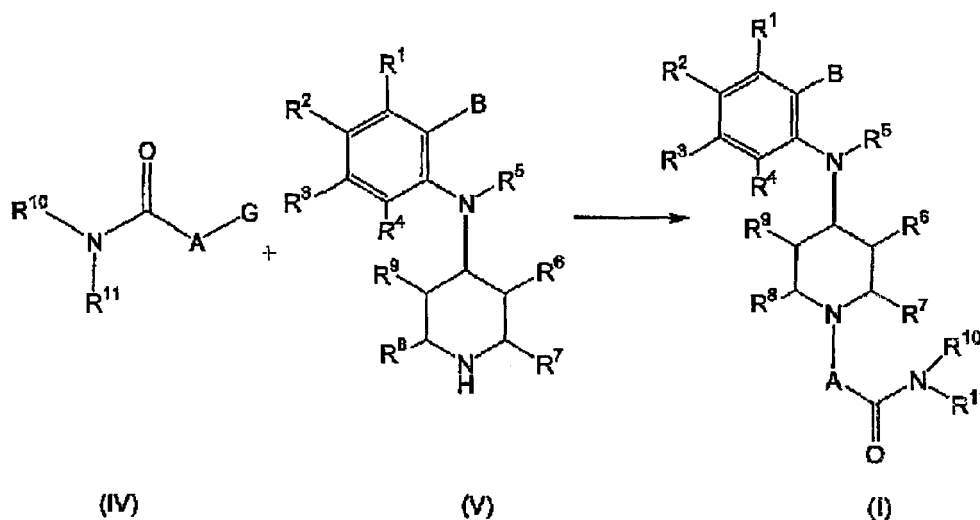
Esquema A

40



45

50



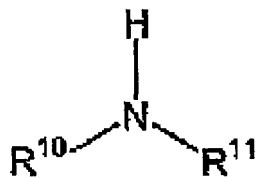
60

65

en el que R¹ a R¹¹, A y B tienen el significado que se indica anteriormente.

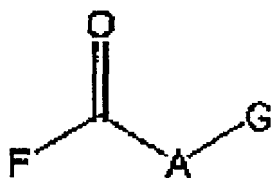
ES 2 279 419 T3

En aún otro aspecto, la presente invención también aporta un proceso para la preparación de compuestos piperídnicos 1,4-disustituídos de la fórmula general (I), en la que R^1 - R^{23} y A tienen el significado que se indica anteriormente y B representa un radical alifático sustituido o un resto $-\text{CH}_2\text{OR}^{23}$, según el que al menos un compuesto de la fórmula general (II),



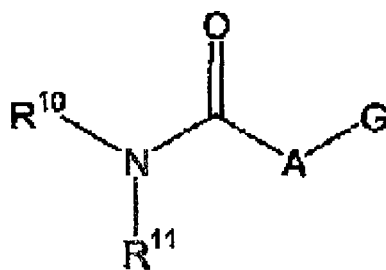
15
(II)

en la que R^{10} y R^{11} tienen el significado que se indica anteriormente, se hace reaccionar con al menos un compuesto de la fórmula general (III),



30
(III)

en la que A tiene el significado que se indica anteriormente, F representa halógeno, hidroxilo o un grupo O-acilo y G representa halógeno, preferiblemente cloro, en un medio de reacción adecuado y preferiblemente en presencia de al menos una base y/o al menos un agente auxiliar, haciendo reaccionar el compuesto que se obtiene así de la fórmula general (IV)



45
50
(IV),

en la que A, G, R^{10} y R^{11} tienen el significado que se define anteriormente, con al menos un compuesto piperídico de la fórmula general (V) y/o una sal, preferiblemente su clorhidrato,

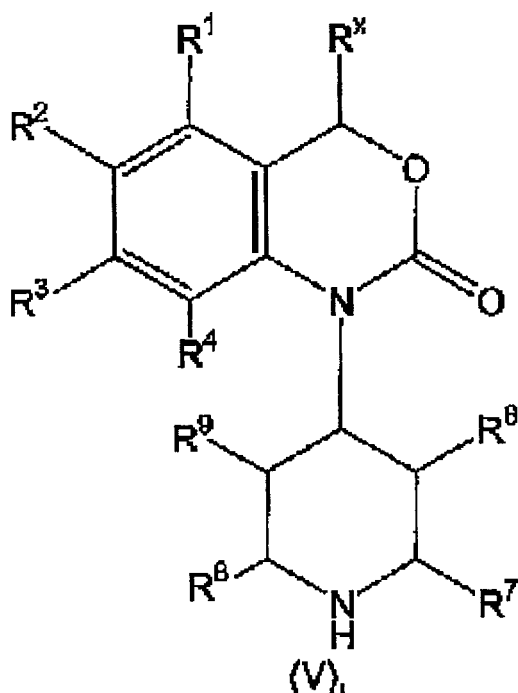
5

10

15

20

25



30

en la que R^1 a R^9 tienen el significado que se define anteriormente y R^x representa cualquier sustituyente que incluya hidrógeno, preferiblemente hidrógeno, en un medio de reacción adecuado, opcionalmente en presencia de al menos una base y/o al menos un agente auxiliar, para obtener un producto de la fórmula general (VI),

35

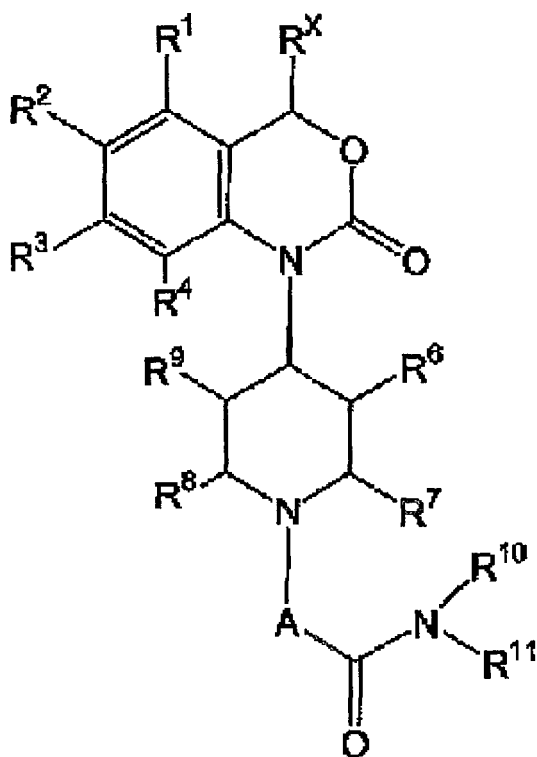
40

45

50

55

60

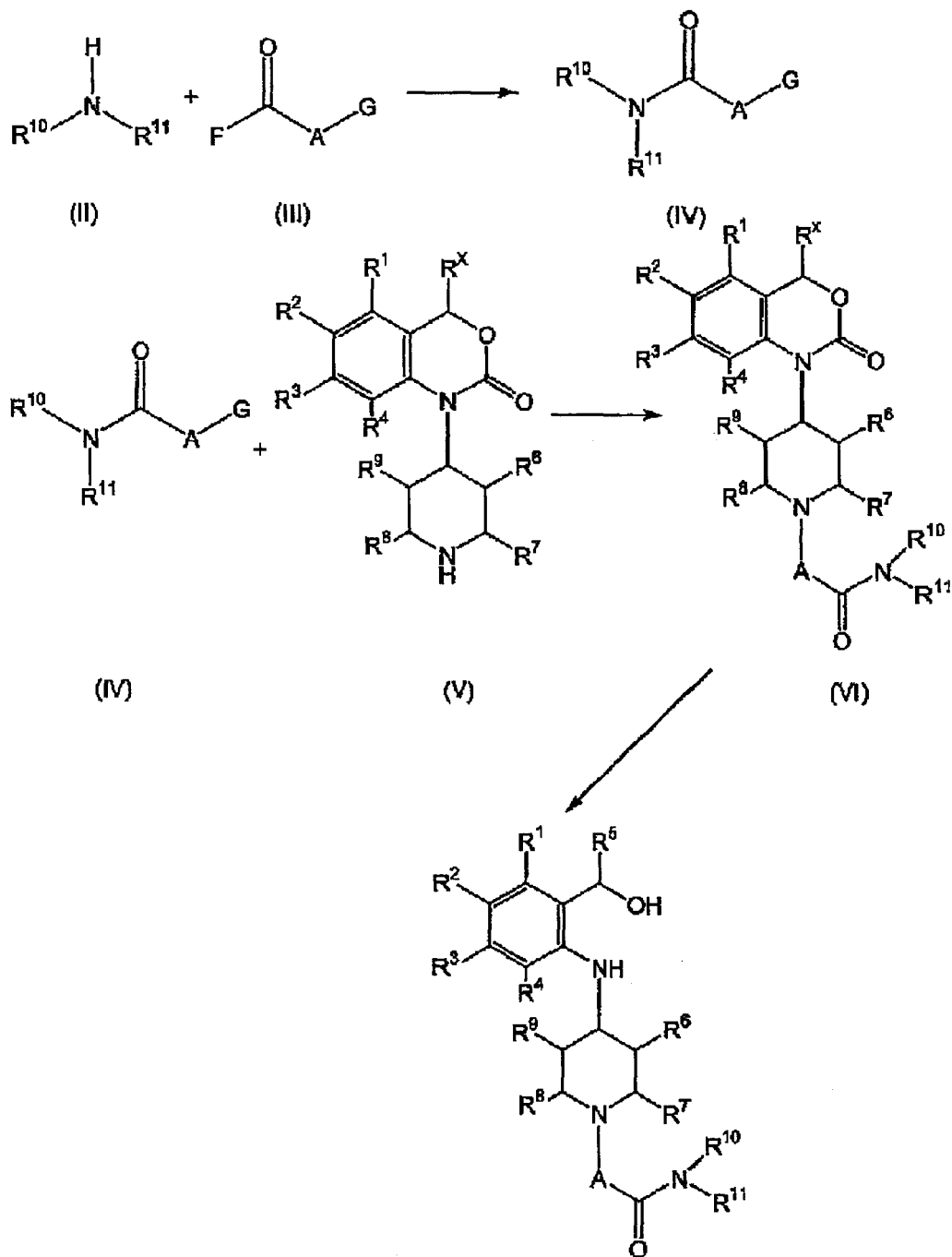


65

que se hace reaccionar con una base, preferiblemente en un medio de reacción adecuado, más preferiblemente en una mezcla de agua y etanol, para obtener un compuesto de la fórmula general (I), en la que R^1 - R^4 y R^6 - R^8 y A tienen el significado que se define anteriormente, R^5 representa H y B representa un radical alifático sustituido o un resto $-\text{CH}_2\text{OR}^{23}$.

Según la invención, dicho proceso puede ilustrarse como un ejemplo mediante el siguiente esquema de reacción B:

Esquema B



Medios de reacción adecuados son, por ejemplo, disolventes orgánicos, entre los que se incluyen éteres, preferiblemente dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, dimetil glicol éter, o alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, terc-butanol, o hidrocarburos preferiblemente benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano, éter de petróleo, o hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetileno, tricloroetileno, clorobenceno o/y otros disolventes, preferiblemente acetato de etilo, trietilamina, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, hexametilfosforamida, acetonitrilo, acetona o nitrometano. También pueden usarse mezclas basadas en uno o más de los disolventes mencionados anteriormente.

Las bases que pueden usarse para el proceso según la presente invención, son en general bases orgánicas o inorgánicas, preferiblemente hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico, o que se obtienen de otros metales, como el hidróxido de bario o diferentes carbonatos, preferiblemente carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, o alcóxidos, por ejemplo metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico, metóxido potásico o terc-butóxido potásico, o aminas orgánicas, preferiblemente trietilamina, diisopropilamina o heterociclos, por ejemplo 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, diamino piridina, dimetilaminopiridina, metilpiperidina o morfolina. También pueden usarse metales alcalinos como sodio o sus hidruros, por ejemplo, hidruro sódico. También pueden usarse mezclas basadas en una o más de las bases mencionadas anteriormente.

Las bases mencionadas anteriormente pueden usarse para el proceso como agentes auxiliares cuando se considere apropiado. Otros agentes auxiliares adecuados para las reacciones mencionadas anteriormente pueden ser, por ejemplo, agentes deshidratantes, como las carbodiimidas, por ejemplo, diisopropilcarbodiimida, ciclohexilcarbodiimida, o clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, o compuestos carbonílicos, por ejemplo carbonildiimidazol o compuestos como isobutilcloroformiato o cloruro de metansulfonilo, entre otros. Estos reactivos se emplean en general en cantidades de desde 0,5 hasta 5 mol respecto a 1 mol de los correspondientes reactantes. En general, las bases se usan en cantidades de desde 0,05 hasta 10 mol respecto a 1 mol de los correspondientes reactantes.

Durante alguna de las reacciones sintéticas que se describen o durante la preparación de los compuestos de las fórmulas generales (I), (II), (III), (IV), (V) y (VI), puede ser necesario y/o deseable la protección de grupos sensibles o de reagentes. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de grupos protectores convencionales tales como los que se describen en la bibliografía. Los grupos protectores también pueden eliminarse en caso conveniente por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

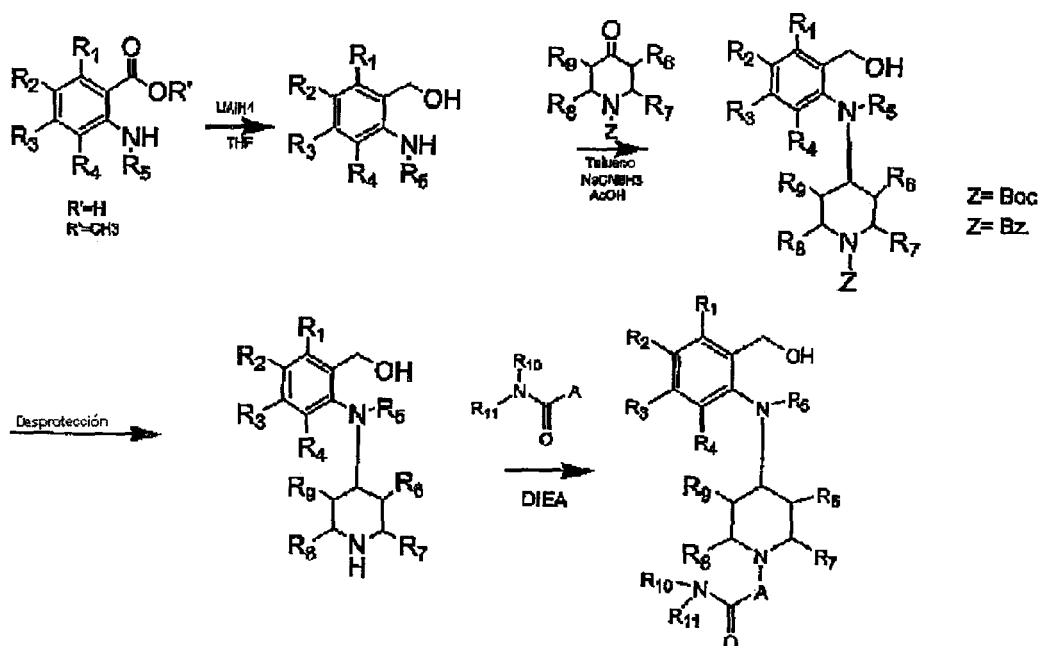
Los compuestos de las fórmulas generales (II), (III), (IV) y (V) están disponibles bien comercialmente o bien pueden elaborarse por métodos conocidos por los expertos en la técnica. La reacción de los compuestos de las fórmulas generales (IV) y (V) para obtener compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de la fórmula general (I) también puede facilitarse por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula general (IV) están disponibles comercialmente o pueden elaborarse según el esquema I por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Esencialmente, el compuesto respectivo de la fórmula general (II) se hace reaccionar con cloruro cloroacético o el respectivo compuesto de la fórmula general (III) en presencia de un medio de reacción orgánico, preferiblemente diclorometano y una base, preferiblemente trietilamina y/o diisopropilamina.

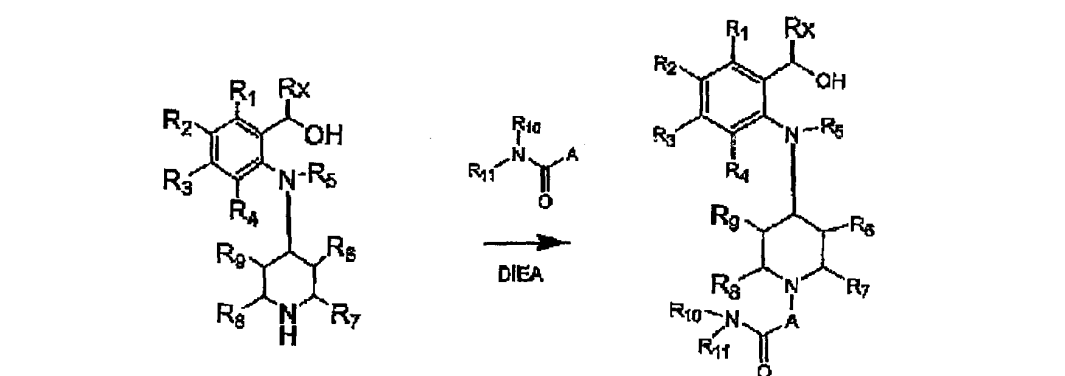
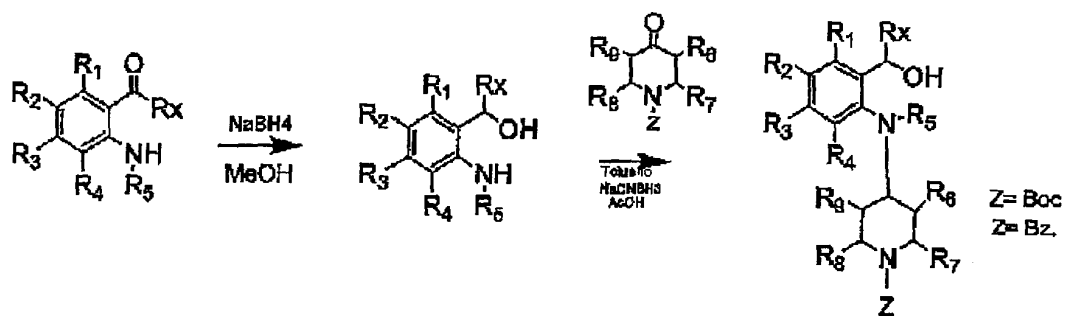
La preparación de los compuestos de la fórmula general (V) y su uso para la preparación de compuestos de la fórmula general (I) se ilustran en los esquemas 1 y 2 que se indican a continuación:

Esquema 1

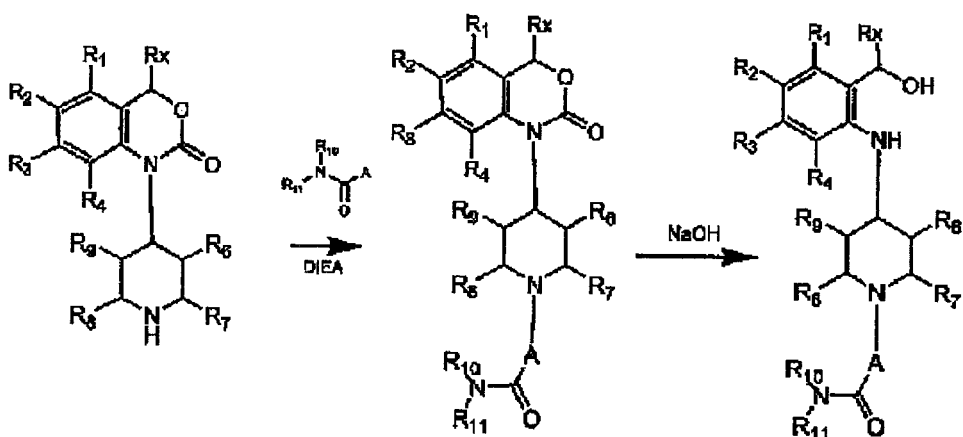
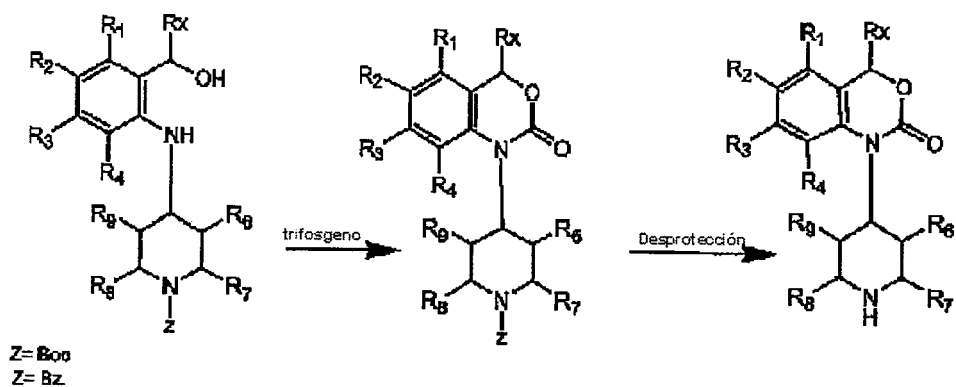
Método A



Método B



Esquema 2



En otro aspecto, la presente invención aporta también un proceso para la preparación de sales de los compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de la fórmula general (I), en la que al menos un compuesto de la fórmula general (I) que tenga al menos un grupo básico se hace reaccionar con un ácido inorgánico y/u orgánico, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Medios de reacción adecuados son los que se indican anteriormente. Ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido nítrico, ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, el ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico o sus derivados, como el ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido canforsulfónico.

En otro aspecto aún de la presente invención, se aporta también un proceso para la preparación de sales de los compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de la fórmula general (I), en la que al menos un compuesto de la fórmula general (I) que tenga al menos un grupo ácido se hace reaccionar con una o más bases adecuadas, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Bases adecuadas son, por ejemplo, hidróxidos, carbonatos o alcóxidos, que incluyen cationes adecuados, derivados por ejemplo de metales alcalinos, metales alcalinotérreos o cationes orgánicos, por ejemplo, $[\text{NH}_n\text{R}_{4-n}]^+$, en el que n es 0, 1, 2, 3 ó 4 y R representa un radical alquilo C_{1-4} ramificado o lineal.

Los solvatos, preferiblemente hidratos, de los compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de la fórmula general (I), o los estereoisómeros correspondientes, o las sales correspondientes, también pueden obtenerse por los procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Si los compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de la fórmula general (I) se obtienen en forma de una mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diasterómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, los métodos cromatográficos o la cristalización con reactivos quirales.

La purificación y el aislamiento de los compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de la fórmula general (I) o de un estereoisómero correspondiente, o sal correspondiente, o solvato correspondiente, respectivamente, pueden realizarse en caso necesario mediante los métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, los métodos cromatográficos o la recristalización.

Los compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de la fórmula general (I), sus estereoisómeros o las respectivas sales o solvatos son toxicológicamente aceptables y por tanto, adecuados como principios activos farmacéuticos para la preparación de medicamentos.

Por tanto, la presente invención también proporciona un medicamento que comprende al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituído de la fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituído de la fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptable(s), que no se ha(n) formulado todavía como medicamento.

Preferiblemente, el medicamento es adecuado para la regulación de los receptores del neuropéptido Y, preferiblemente del receptor del neuropéptido Y 5 (NPY5), para la mejora de la cognición, la regulación del apetito, la regulación del peso corporal, para la regulación de la ingestión alimenticia, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos alimenticios, preferiblemente la obesidad, anorexia, caquexia, bulimia o diabetes de tipo II (diabetes no insulino dependiente), para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso periférico, trastornos del sistema nervioso central, diabetes, artritis, epilepsia, ansiedad, depresión, trastornos cognitivos, preferiblemente trastornos de la memoria, enfermedades cardiovasculares, dolor, síndrome hipertensivo, enfermedades inflamatorias o enfermedades inmunológicas.

La presente invención también permite el uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituído de la fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la regulación de los receptores del neuropéptido Y, preferiblemente del receptor del neuropéptido Y 5 (NPY5), para la mejora de la cognición, para la regulación del apetito, para la regulación del peso corporal, para la regulación de la ingestión alimenticia, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos alimenticios, preferiblemente obesidad, anorexia, bulimia, caquexia o diabetes de tipo II (diabetes no insulino dependiente), para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso periférico, trastornos del sistema nervioso central, diabetes, artritis, epilepsia, ansiedad, depresión, trastornos cognitivos, preferiblemente trastornos de la memoria, enfermedades cardiovasculares, dolor, síndrome hipertensivo, enfermedades inflamatorias o enfermedades inmunológicas.

ES 2 279 419 T3

El medicamento puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación en humanos y/o animales, preferiblemente mamíferos, y puede elaborarse mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. La composición del medicamento puede variar según la vía de administración.

5 El medicamento de la presente invención puede, por ejemplo, administrarse parenteralmente en combinación con vehículos líquidos inyectables convencionales, como agua o alcoholes adecuados. En dichas composiciones inyectables pueden incluirse adyuvantes farmacéuticos convencionales para inyección, como agentes estabilizantes, agentes solubilizantes y tampones. Estos medicamentos se inyectan preferiblemente de forma intramuscular, intraperitoneal o intravenosa.

10 Los medicamentos según la presente invención también pueden formularse en composiciones para administración oral que contengan uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente compatibles, en forma sólida o líquida. Estas composiciones pueden contener ingredientes convencionales como agentes aglutinantes, rellenos, lubricantes y agentes humectantes aceptables. Las composiciones pueden adoptar cualquier forma conveniente, como comprimidos, 15 microgránulos, cápsulas, pastillas, multiparticulados, como gránulos o microgránulos, que se comprimen opcionalmente en un comprimido o se introducen en una cápsula, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones o forma de polvo seco adecuada para la reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para liberación inmediata o controlada.

20 Las formas orales líquidas para administración también pueden contener ciertos aditivos como agentes edulcorantes, aromatizantes, conservantes y emulsificantes. También pueden formularse composiciones líquidas no acuosas para administración oral, que contengan, por ejemplo, aceites comestibles. Estas composiciones líquidas pueden encapsularse convenientemente, por ejemplo, en cápsulas de gelatina en una cantidad de dosis individual.

25 Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse tópicamente o mediante un supositorio.

Las composiciones mencionadas anteriormente incluyen preferiblemente de un 1 a un 60% en peso de uno o más del compuesto piperidínico 1,4-disustituido de la fórmula general (I), opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos 30 dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, y de un 40 a un 99% en peso del (los) vehículo(s) farmacéutico(s) apropiado(s).

La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que se basan en las respectivas especies o en otros factores, como edad, peso, grado de enfermedad, etc. La dosificación diaria para mamíferos incluido el ser humano, suele oscilar entre 1 miligramos y 2000 miligramos, preferiblemente entre 1 y 1500 35 mg, más preferiblemente entre 1 y 1000 mg de sustancia que va a administrarse durante una o varias tomas.

Métodos farmacológicos

40 *Estudios de unión al receptor del neuropéptido Y₅*

Los métodos que se usan para la preparación de la membrana y la unión son similares a los que describe Y. Hu, B. T. Bloomquist *et al.* en Y. Hu, B.T. Bloomquist *et al.*, The Journal of Biological Chemistry, 1996, 271, 26315-26319, con modificaciones. Dicha descripción bibliográfica se incorpora en el presente documento como referencia y forma 45 parte de la descripción. Se transfectaron células C6 con el receptor Y5 de rata. Las células se cultivaron en condiciones de cultivo convencionales en placas de 150 cm² y recolectaron usando un raspador de goma y 10 ml de PBS (solución salina tamponada con fosfato) Se recogieron las células de cinco placas y se centrifugaron 2.500 g durante 5 min (4°C). Se lavó el microgránulo por resuspensión en tampón de 3 ml (Tris-HCl 10 mM, pH 7,4), se homogeneizó con un homogeneizador Potter S, 10 recorridos a 600 rpm y se centrifugaron 48.000 g durante 20 min (4°C). El microgránulo se resuspendió en tampón de membrana de 8 ml (Tris-HCl 25 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, CaCl₂ 2,5 mM, MgSO₄ 1,2 mM, BSA 0,15 mg/ml, Bacitracina 0,5 mg/ml, pH 7,4) y se rehomogeneizó con el Potter S, 10 recorridos a 600 rpm. La concentración proteínica en la incubación fue de 40 µg/ml. El radioligando fue [125I]-PYY (100 pM) en un volumen total de incubación de 200 µl. Tras incubar a 25°C durante 2 h, se detuvo la reacción por adición de 5 ml de tampón helado (Tris-HCl 25 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, CaCl₂ 2,5 mM, MgSO₄ 1,2 mM, pH 7,4) y filtración rápida en un Harvester Brandell Cell usando filtros (Schleicher & Schuell GF 3362) pretratados durante dos horas con polietilénimina al 0,5%. Los filtros se lavaron una vez con 5 ml de tampón helado. Se colocaron los filtros en viales de centelleo de plástico y se añadieron 5 ml de cóctel de centelleo Ecoscint H. La cantidad de radiactividad presente se determinó en un contador Wallac Winspectral 1414. La unión no 55 específica se determinó en presencia de 1 µM de pNPY. Todos los ensayos de unión se realizaron por triplicado.

60 *Unión al neuropéptido Y₂*

El protocolo experimental sigue el método de Y. Dumont *et al.*, como se describe en Y. Dumont, A. Fournier, S. St-Pierre, R. Quirion: Characterization of Neuropeptide Y Binding Sites in Rat Brain Preparations Using [125I][Leu³¹,Pro³⁴]Peptide YY and [125I]Peptide YY₃₋₃₆ as Selective Y1 and Y2 Radioligands, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1995, 272, 673-680, con ligeras modificaciones. Dicha descripción bibliográfica se incorpora en el presente documento como referencia y forma parte de la descripción.

ES 2 279 419 T3

Se sacrifican ratas Wistar macho por decapitación, se extraen los cerebros rápidamente y se disecciona el hipocampo. La homogeneización se lleva a cabo en condiciones de frío en el tampón: 120 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 2,2 mM CaCl₂, 1,2 mM KH₂PO₄, 1,2 mM MgSO₄, 25 mM NaHCO₃, glucosa 5,5 mM, pH 7,4, mediante un homogeneizador Ultra-Turrax durante 15 segundos a 13.500 rpm. La relación entre el peso de tejido fresco y el volumen de tampón es de diez veces. La membrana se centrifuga durante 10 min a 48.000 g. Se elimina el sobrenadante y el microgránulo se lava, resuspende y se vuelve a centrifugar dos veces más. La resuspensión final de membrana se realiza en el tampón: 120 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 2,2 mM CaCl₂, 1,2 mM KH₂PO₄, 1,2 mM MgSO₄, 25 mM NaHCO₃, 5,5 mM glucosa, 0,1% BSA, 0,05% bacitracina, pH 7,4, en una relación de 90 ml/g de tejido fresco. El radioligando que se usa es [¹²⁵I]-PYY₃₋₃₆ a la concentración de 28 pM. Volumen de incubación: 500 μl. La incubación se lleva a cabo a 25°C durante 150 minutos y se termina por la filtración rápida en un Harvester Brandel Cell a través de filtros de fibra de vidrio de la marca Schleicher & Schuell GF 3362 pretratados con una solución de polietilenimina al 0,5%. Los filtros se lavan en frío tres veces con tres mililitros del mismo tampón que se usa en la homogeneización. Los filtros se transfieren a viales y se añade a cada vial 5 ml de cóctel de centelleo líquido Ecoscint H. Los viales se dejan equilibrar durante varias horas antes de proceder a su conteo en un contador de centelleo Wallac Winspectral 1414. La unión no específica se determina en presencia de 1 μM de pNPY (neuropéptido Y de origen porcino). Los ensayos se realizan por triplicado.

Modelos de comportamiento (mediciones de ingestión alimenticia)

En ambas pruebas, se usan ratas (W macho, 200-270 g, de Harlan, S.A.). Las ratas se aclimatan en las instalaciones para animales al menos durante 5 días antes de someterse a cualquier procedimiento experimental. Durante este periodo, los animales se alojan en grupos de cinco jaulas translúcidas y se les proporciona agua y comida a voluntad. Al menos 24 horas antes de las pruebas, los animales se adaptan a condiciones de alojamiento individual.

Alimentación nocturna

La ingestión alimenticia se mide en las jaulas de origen para minimizar los efectos de estrés no específicos sobre la ingestión alimenticia debidos a cambios de alojamiento. Se dispone de agua y comida a voluntad. Inmediatamente antes de apagar las luces, se pesan las ratas, se aleatorizan y se administra la dosis (oral o intraperitonealmente) bien con vehículo o los compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos de la fórmula general (I) determinados. A continuación, se devuelven las ratas a sus jaulas de origen y se mide la comida que queda en las cubiertas superiores. La comida restante y el peso del animal se miden a la mañana siguiente.

Los métodos mencionados anteriormente se describen en Ants Kask *et al.*, European Journal of Pharmacology 414 (2001) 215-224 y en Tumbull *et al.*, Diabetes, vol. 51, agosto del 2002, que se incorporan en el presente documento como referencia y forman parte de la presentación.

Efectos agudos de determinados compuestos sobre la ingestión alimenticia en ratas en ayunas

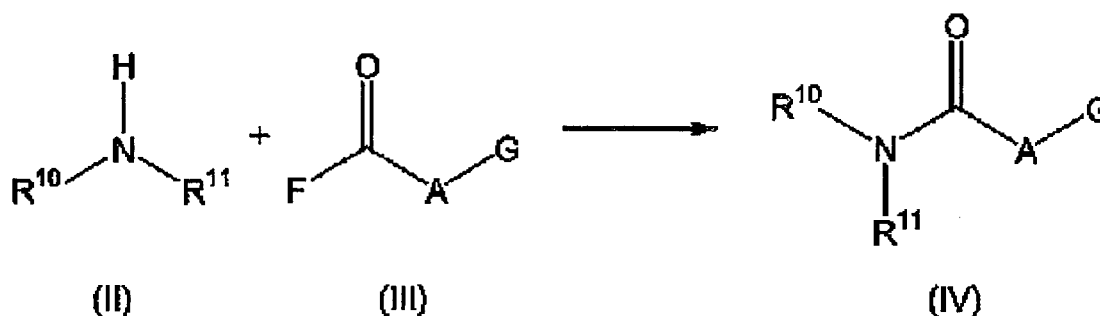
Se mantuvo a las ratas en ayunas durante 23 horas en sus jaulas de origen, tras lo que se les administró la dosis (oral o intraperitonealmente) bien con vehículo o el compuesto piperidínico 1,4-disustituido de la fórmula general (I). Una hora después se deja comida prepesada en las cubiertas superiores y se mide la ingestión alimenticia acumulada al cabo de 1, 2, 4 y 6 horas.

Los métodos se describen en Ants Kask *et al.*, European Journal of Pharmacology 414 (2001) 215-224 y en Tumbull *et al.*, Diabetes, vol. 51, agosto del 2002, que se incorporan en el presente documento como referencia y forman parte de la descripción.

Los siguientes ejemplos se indican para ilustrar la presente invención, pero no limitan el alcance de la presente invención.

Ejemplos

Método general para la obtención de haloamidas derivadas de la fórmula general (IV)

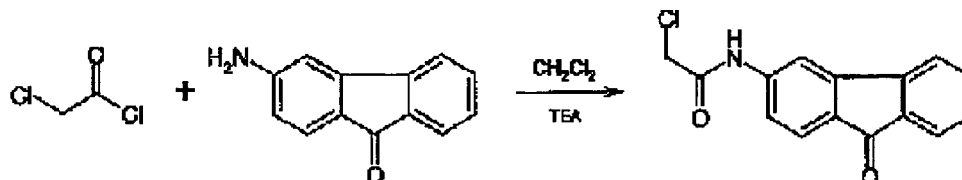


ES 2 279 419 T3

Las haloamidas que se usan para obtener los compuestos de la presente invención se pueden obtener bien comercialmente o se han preparado según el esquema 2, empleando métodos convencionales. Esencialmente se hacen reaccionar las aminas correspondientes con cloruro de cloroacetilo o con un derivado de la fórmula general (IIIa), la reacción se lleva a cabo usando un disolvente orgánico, generalmente, diclorometano y una base, generalmente trietilamina.

Ejemplo A

2-cloro-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida

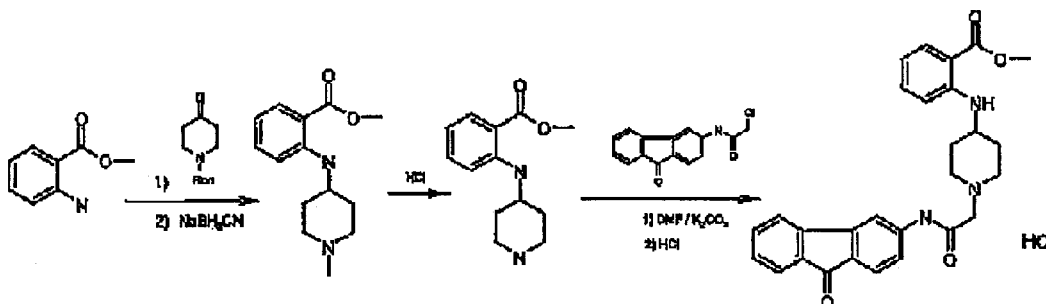


A una disolución de 3-amino-9-fluorenona (1,95 g, 10 mmol), trietilamina (2,07 ml, 15 mmol), en 25 ml de diclorometano seco, se enfría a 10°C y se añade gota a gota una disolución de cloruro de cloroacetilo (1,18 g, 10,5 mmol) en 10 ml de diclorometano seco. La mezcla resultante se deja en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente durante la noche. Se lava la mezcla con 2x30 ml de agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se obtienen 2,63 g. de 2-cloro-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida (97%).

¹H RMN (d₆-DMSO): 10,7 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,50 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 4,32 (s, 2H).

Ejemplo 6a

Clorhidrato del éster metílico del ácido 2-{1-[(9-oxo-9H-fluoren-3-il-carbamoil)-metil]-piperidin-4-il-amino}benzoico



a) 4-(2-metoxicarbonil-fenilamino)-piperidina-1-terc-butylcarboxilato

Una disolución de 1-(terc-butiloxycarbonil)-4-piperidinona (2 g, 0,01 mol), antranilato de metilo (1,66 g, 0,011 mol) y ácido acético (1,4 ml, 0,022 mol) en tolueno seco (50 mL) se calentó a la temperatura de reflujo, eliminando el agua mediante destilación del azeótropo con un Dean-Stark, durante 30 horas. A continuación, la mezcla se enfrió y se concentró al vacío hasta la mitad del volumen. A la disolución resultante se añadió NaBH₃CN (2 g, 0,032 mol) y THF seco (30 mL).

Seguidamente, se añadió gota a gota durante una hora ácido acético (1 mL, 0,017 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (75 mL), se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (4 x 25 mL) y con una disolución saturada de NaCl (25 mL), se secó y evaporó hasta sequedad. Se usó este material de partida en la etapa siguiente.

b) Benzoato de 2-(piperidin-4-il-amino)-metilo

Se enfrió a 0°C una disolución de 3,2 g del material de partida obtenido en la etapa anterior en 40 mL de acetato de etilo seco. A continuación, se añadió una disolución de 5 M de cloruro de hidrógeno en éter etílico (40 mL) y la mezcla resultante se mantuvo durante 4 horas a 0°C. Se evaporó el disolvente y el residuo se suspendió en agua y se alcalinizó con hidróxido sódico, se extrajo con cloroformo (3 x 20 mL), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El material de partida se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con cloroformo: metanol 9:1 (vol/vol). De esta forma se obtienen 1,45 g de un sólido amarillo.

IR (cm⁻¹) KBr.: 3349, 3232, 2941, 2812, 1686, 1578, 1518, 1436, 1253, 1162, 1079, 742.

P.F.: 113-115°C

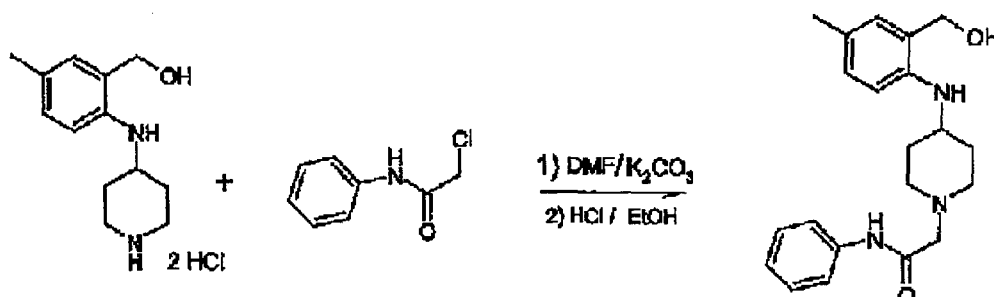
ES 2 279 419 T3

c) *Clorhidrato del éster metílico del ácido 2-[1-[(9-oxo-9H-fluoren-3-il-carbamoyl)-metil]-piperidin-4-il-amino]benzoico*

Se agitó una mezcla de benzoato de 2-(piperidin-4-il-amino)-metilo (1100 mg, 4,70 mmol), 2-cloro-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida (1358 mg, 5 mmol) y K_2CO_3 (1380 mg, 10 mmol) en DMF (40 mL) a 10°C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se añadió a 50 mL de agua y 100 mL de acetato de etilo, se decantó la fase orgánica y se lavó con agua (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se añadió una disolución de 2,8 M de cloruro de hidrógeno en etanol absoluto (1,80 mL), para precipitar el clorhidrato que se filtró y se lavó con acetato de etilo. Se obtuvieron 1840 mg de un sólido blanco. Rendimiento: 77%.

Ejemplo 7a

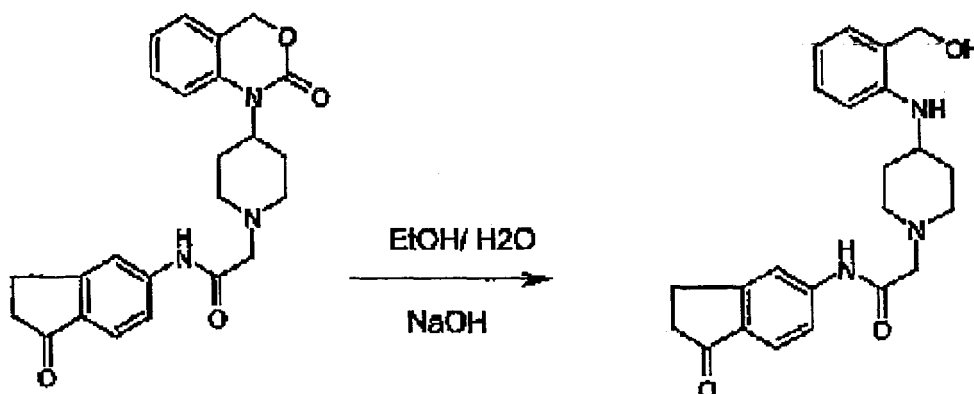
Preparación de: 2-[4-2(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-fenil-acetamida



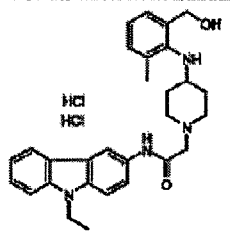
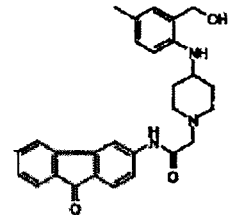
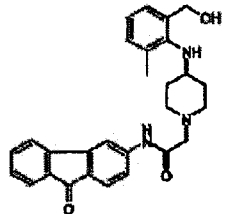
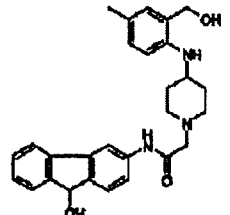
Se agitó una mezcla de dihidrocloruro de 4-metil-2-(2-hidroximetilfenilamino)piperidina (234 mg, 0,80 mmol), 2-cloro-N-fenilacetamida (149 mg, 0,88 mmol) y K_2CO_3 (440 mg, 3,20 mmol) en DMF (10 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Se evapora el disolvente y a continuación se añade H_2O (15 mL) y se extrae el precipitado formado con acetato de etilo. La fase resultante se lava con agua, se seca y evapora hasta sequedad. Se cristalizó el material de partida del acetato de etilo, se filtró y secó para dar lugar a 178 mg de un sólido blanco. Rendimiento: 63%.

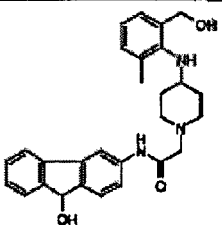
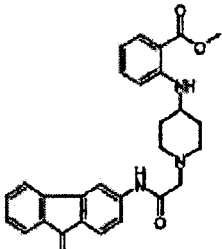
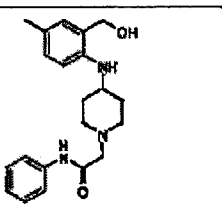
Ejemplo 8a

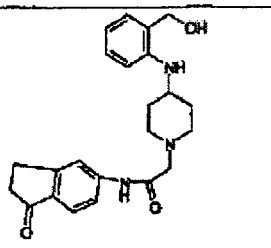
Preparación de 2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida



Se añadieron 5 mL de hidróxido sódico al 10% a una suspensión de 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxacin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida (25 mg, 0,06 mmol) en 5 mL de etanol. Se calentó la mezcla resultante a 50°C durante 2 horas, se enfrió, se evaporó el etanol y se neutralizó la fase acuosa y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron hasta sequedad. El material de partida se purificó a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo. Se obtuvieron 15 mg de sólido blanco, es decir, un rendimiento del 64%.

5 10 15	<p data-bbox="368 297 1337 320">Diclorhidrato de N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-il]acetamida</p> 	<p data-bbox="628 353 1332 459">1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.3 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.1 (s, 4 H) 2.4 (s, 3 H) 3.2 (m, 2H) 3.5-4.1 (4 H) 4.2 (s, 2 H) 4.4 (m, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 7.2 (m, 4 H) 7.4 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.6 (d, J=8.2 Hz, 3 H) 8.0 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 10.3(s,1 H) 11.0 (s, 1 H)</p> <p data-bbox="628 488 1332 515">IR (KBr/cm⁻¹): 3398, 2974, 1685, 1597, 1560, 1491, 1471, 1230, 749.</p> <p data-bbox="628 555 890 582">Punto de fusión: 218-222 °C</p>
20 25 30	<p data-bbox="368 656 1278 678">2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida</p> 	<p data-bbox="628 723 1332 851">1H RMN (300 MHz, CDCl₃-d) δ ppm: 1.6 (m, 2 H) 2.2 (d, J=13.9 Hz, 2 H) 2.2 (s, 3 H) 2.6 (t, J=10.2 Hz, 2 H) 2.9 (d, J=10.6 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.4 (m, 1 H) 4.7 (s, 2 H) 6.6 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 6.9 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.0 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.5 (td, J=7.4, 1.1 Hz, 1 H) 7.6 (m, 3 H) 8.0 (d, J=1.6 Hz, 1 H) 9.5 (s, 1 H)</p> <p data-bbox="628 880 1305 907">IR (KBr/cm⁻¹): 3300, 3148, 1710, 1590, 1516, 1291, 1109, 980, 722</p> <p data-bbox="628 947 842 974">Punto de fusión: 152 °C</p>
35 40 45	<p data-bbox="368 1066 1278 1088">2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida</p> 	<p data-bbox="628 1111 1332 1238">1H RMN (300 MHz, CDCl₃-d) δ ppm: 1.6 (d, J=11.8, 2 H) 2.0 (d, J=12.3 Hz, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.4 (m, 2 H) 2.9 (d, J=7.0 Hz, 2 H) 3.1 (m, 1 H) 3.2 (s, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 6.9 (t, J=7.4 Hz, 1 H) 7.0 (m, 1 H) 7.1 (d, J=9.2 Hz, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.5 (td, J=7.4, 1.1 Hz, 1 H) 7.6 (m, 3 H) 8.0 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 9.4 (s, 1 H)</p> <p data-bbox="628 1267 1332 1317">IR (KBr/cm⁻¹): 3414, 3269, 2820, 1710, 1692, 1609, 1508, 1230, 1101, 1002, 737.</p> <p data-bbox="628 1357 849 1384">Punto de fusión: 113 °C.</p>
50 55 60 65	<p data-bbox="368 1469 1318 1491">N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p> 	<p data-bbox="628 1514 1332 1641">1H RMN (300 MHz, CDCl₃-d) δ ppm: 1.6 (m, 2 H) 2.1 (d, J=14.3 Hz, 2 H) 2.2 (s, 3 H) 2.5 (m, 2 H) 2.8 (d, J=12.5 Hz, 2 H) 3.1 (s, 2 H) 3.4 (m, 1 H) 4.6 (s, 2 H) 6.6 (s, 1 H) 6.6 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 6.9 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 7.0 (dd, J=8.1, 1.9 Hz, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.6 (m, 3 H) 8.0 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 9.3 (s, 1 H)</p> <p data-bbox="628 1671 1193 1697">IR (KBr/cm⁻¹): 3300, 2920, 1670, 1613, 1521, 1025, 767.</p> <p data-bbox="628 1738 849 1765">Punto de fusión: 124 °C.</p>

Ej. 5a		<p>N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p> <p>¹H RMN (300 MHz, CDCl₃-d) δ ppm: 1.6 (m, 2 H) 2.0 (d, J=10.4 Hz, 2 H) 2.3 (m, 5 H) 2.9 (d, J=11.9 Hz, 2 H) 3.0 (m, 1 H) 3.1 (s, 2 H) 4.7 (s, 2 H) 5.8 (s, 1 H) 6.9 (t, J=7.4 Hz, 1 H) 7.0 (m, 1 H) 7.1 (d, J=9.0 Hz, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.6 (m, 3 H) 8.0 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 9.2 (s, 1 H)</p> <p>IR (KBr/cm⁻¹): 3315, 2927, 1676, 1527, 1097, 1026, 771, 737.</p> <p>Punto de fusión: 133 °C.</p>
Ej. 6a		<p>clorhidrato del éster metílico del ácido 2-[1-[(9-oxo-9H-fluoren-3-il-carbamoil)-metil]-piperidin-4-il-amino]benzoico</p> <p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.8 (m, 2 H) 2.2 (d, J=13.8 Hz, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.6 (d, J=10.8 Hz, 2 H) 3.8 (s, 3 H) 3.8 (m, 1 H) 4.2 (s, 2 H) 6.6 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 6.9 (d, J=3.8 Hz, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.5 (m, 4 H) 7.6 (m, 1 H) 7.8 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1 H) 8.0 (d, J=1.3 Hz, 1 H) 10.1 (s, 1 H) 11.1 (s, 1 H)</p> <p>IR (KBr/cm⁻¹): 2946, 2539, 1700, 1684, 1603, 1580, 1255, 748.</p> <p>Punto de fusión: 258 °C.</p>
Ej. 7a		<p>2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-fenil-acetamida</p> <p>¹H RMN (300 MHz, CDCl₃-d) δ ppm: 1.6 (m, 2 H) 2.1 (d, J=13.0 Hz, 2 H) 2.2 (s, 3 H) 2.4 (t, J=10.3 Hz, 2 H) 2.9 (d, J=11.9 Hz, 2 H) 3.1 (s, 2 H) 3.4 (m, 1 H) 4.6 (s, 2 H) 6.6 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 6.9 (s, 1 H) 7.0 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1 H) 7.1 (t, J=7.4 Hz, 1 H) 7.3 (t, J=7.9 Hz, 2 H) 7.8 (d, J=7.7 Hz, 2 H) 9.2 (s, 1 H)</p> <p>IR (KBr/cm⁻¹): 3346, 1691, 1596, 1543, 1436, 1317, 748.</p> <p>Punto de fusión: 128 °C.</p>

Ej. 8	2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida
	
	IR (KBr): 3398, 2923, 1710, 1655, 1590, 1541, 1425, 1287, 1126, 1013 Punto de fusión 138-140 ° C

Ejemplo 9a

20 *Ejemplo de formulación de un comprimido*

25	Compuesto según el ejemplo 6a	5 mg
	Lactosa	60 mg
	Celulosa cristalina	25 mg
	Povidona K 90	5 mg
	Almidón pregelatinizado	3 mg
	Dióxido de sílice coloidal	1 mg
	Estearato magnésico	1 mg
30	Peso total por comprimido	100 mg

35 Se mezclaron y se comprimieron en un comprimido los ingredientes mencionados anteriormente mediante métodos con convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos según la lista B de a continuación también se han preparado mediante los métodos que se describen anteriormente:

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

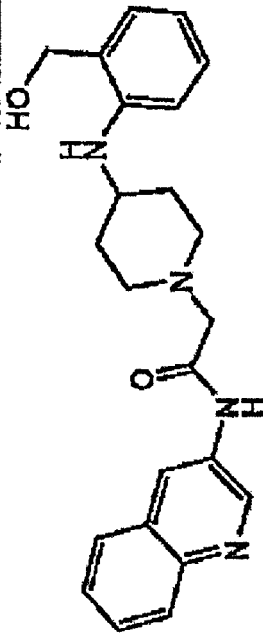
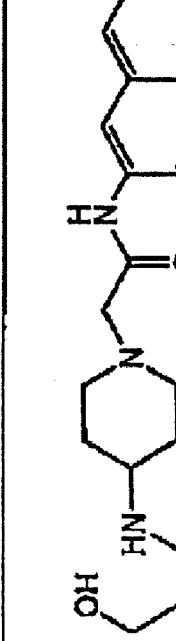

50

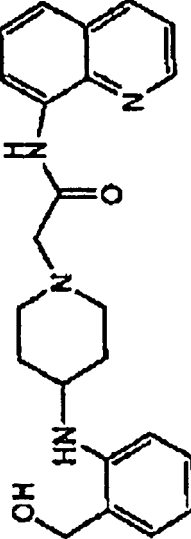
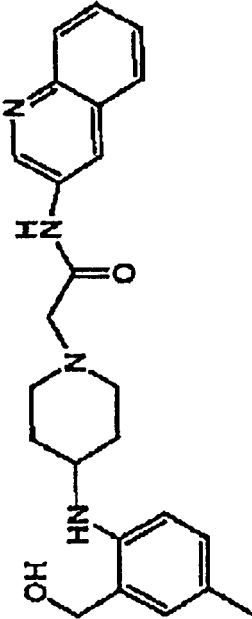
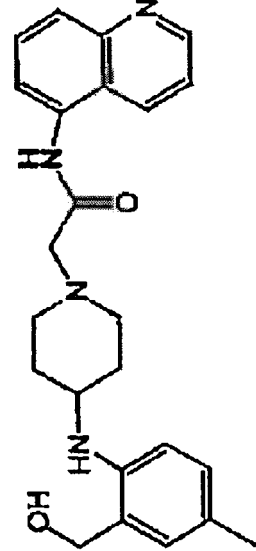
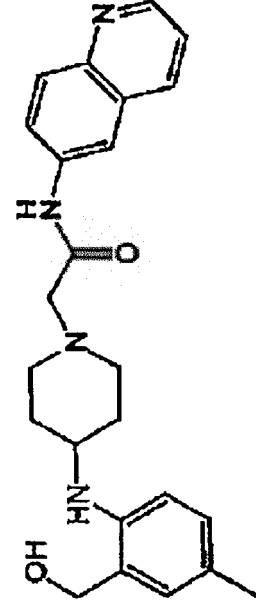
55

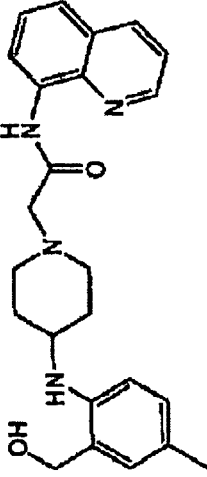
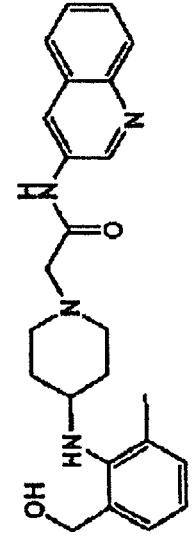
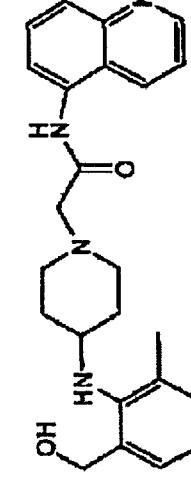
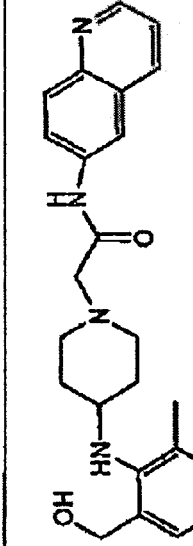
60

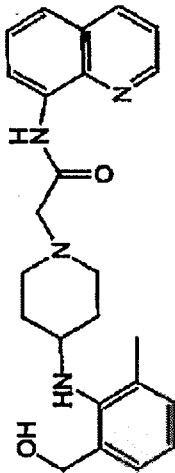
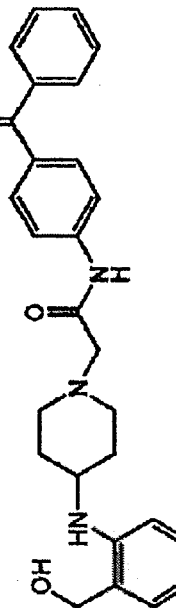
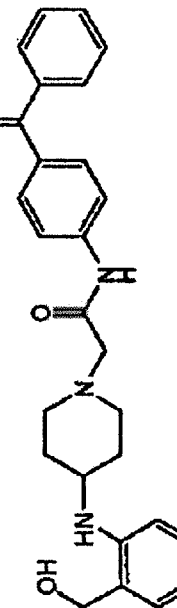
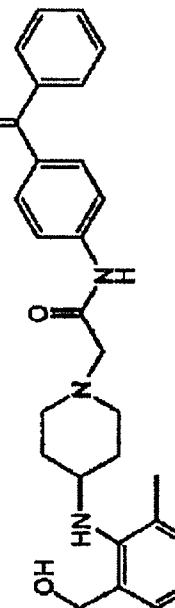
65

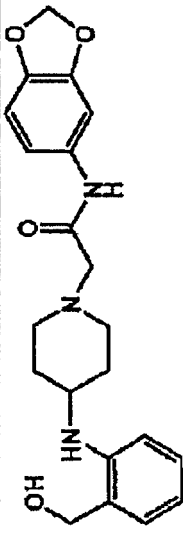
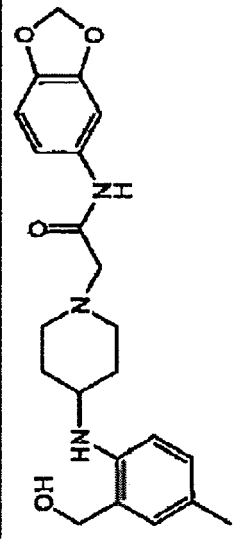
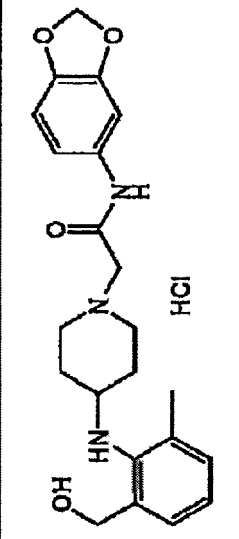
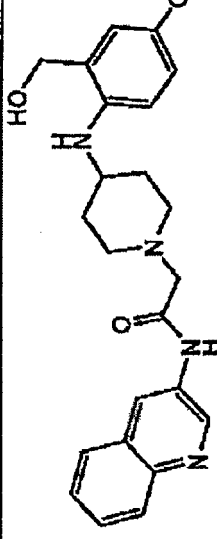
Lista B:

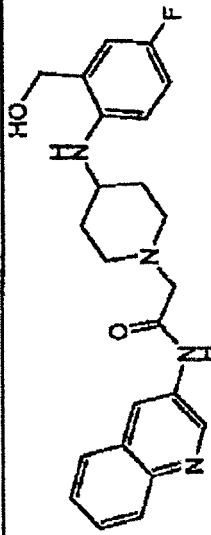
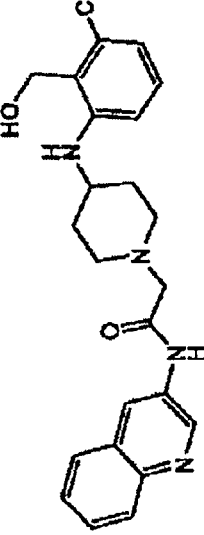
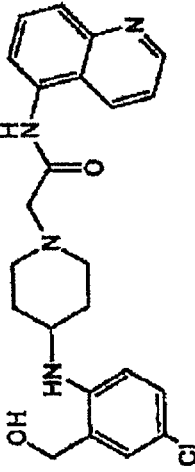
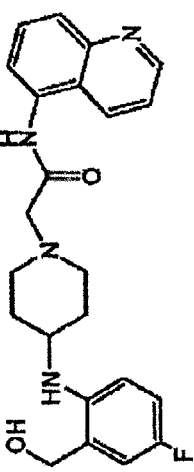
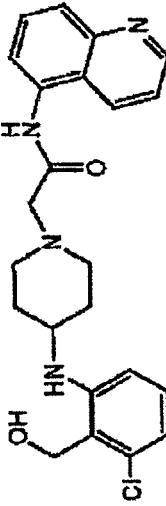
Nº	Estructura	Nombre Autónomo	EM APCI M+H	RMN
1		2-[4-(2-hidroxiometil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-3-il-acetamida	391	<p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.58 (m, 2 H), 1.96 (d, J=11.71 Hz, 2 H), 2.38 (m, 2 H), 2.87 (m, 2 H), 3.22 (s, 2 H), 4.41 (m, 2 H), 4.97 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 5.20 (s, 1 H), 6.51 (t, J=7.17 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=7.76 Hz, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 7.69 (m, 2 H), 7.83 (t, J=8.20 Hz, 2 H), 8.71 (d, J=2.49 Hz, 1 H), 9.00 (d, J=2.49 Hz, 1 H), 10.19 (s, 1 H)</p>
2		2-[4-(2-hidroxi-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-N-quinolin-8-il-acetamida	391	<p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.59 (s, J=9.32 Hz, 2 H), 2.01 (m, 2 H), 2.44 (m, 2 H), 2.94 (d, J=10.69 Hz, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 4.42 (d, J=5.27 Hz, 2 H), 4.99 (d, J=7.61 Hz, 1 H), 5.17 (t, J=5.27 Hz, 1 H), 6.62 (t, J=7.25 Hz, 1 H), 6.64 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 7.04 (m, 2 H), 7.58 (dd, J=8.49, 4.25 Hz, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.84 (m, 2 H), 8.31 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 8.81 (d, J=4.39 Hz, 1 H), 10.07 (s, 1 H)</p>
3		2-[4-(2-hidroxi-1H-indol-3-il)-piperidin-1-il]-N-quinolin-6-il-acetamida	391	<p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.55 (m, 2 H), 1.96 (d, J=10.84 Hz, 2 H), 2.38 (t, J=10.10 Hz, 2 H), 2.86 (d, J=9.08 Hz, 2 H), 3.20 (s, 2 H), 4.41 (d, J=5.12 Hz, 2 H), 4.97 (d, J=7.32 Hz, 1 H), 5.16 (t, J=5.27 Hz, 1 H), 6.51 (t, J=7.32 Hz, 1 H), 6.62 (d, J=8.05 Hz, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 7.46 (dd, J=8.27, 4.32 Hz, 1 H), 7.91 (m, 2 H), 8.27 (m, 1 H), 8.39 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 8.77 (dd, J=4.17, 1.68 Hz, 1 H), 10.03 (s, 1 H)</p>

4		2-(4-(2-hidroxiometilfenilamino)-piperidin-1-il)-N-quinolin-8-il-acetamida	391		
5		2-(4-(2-hidroxiometil-4-metilfenilamino)-piperidin-1-il)-N-quinolin-3-il-acetamida	405	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.54 (m, 2 H), 1.95 (d, J=11.42 Hz, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.36 (m, 2 H), 2.86 (d, J=9.37 Hz, 2 H), 3.22 (s, 2 H), 4.38 (d, J=6.27 Hz, 2 H), 4.76 (m, 1 H), 5.11 (m, 1 H), 6.53 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 7.60 (m, 2 H), 7.82 (t, J=8.42 Hz, 2 H), 8.71 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 9.00 (d, J=2.49 Hz, 1 H), 10.16 (s, 1 H)	
6		2-(4-(2-hidroxiometil-4-metilfenilamino)-piperidin-1-il)-N-quinolin-5-il-acetamida	405	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.57 (m, 2 H), 2.00 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.41 (m, 2 H), 2.93 (d, J=9.05 Hz, 2 H), 3.26 (s, 2 H), 4.38 (d, J=5.12 Hz, 2 H), 4.78 (d, J=7.76 Hz, 1 H), 5.12 (t, J=6.20 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=7.61 Hz, 1 H), 6.86 (s, 2 H), 7.58 (dd, J=9.57, 4.17 Hz, 1 H), 7.73 (m, 1 H), 7.84 (m, 2 H), 8.31 (m, 1 H), 8.91 (dd, J=4.10, 1.46 Hz, 1 H), 10.07 (s, 1 H)	
7		2-(4-(2-hidroxiometil-4-metilfenilamino)-piperidin-1-il)-N-quinolin-6-il-acetamida	405	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.52 (m, 2 H), 1.84 (d, J=9.81 Hz, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.36 (t, J=10.91 Hz, 2 H), 2.87 (m, 2 H), 3.19 (s, 2 H), 4.37 (d, J=4.98 Hz, 2 H), 4.78 (d, J=7.76 Hz, 1 H), 5.12 (t, J=5.34 Hz, 1 H), 6.53 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 7.46 (m, 1 H), 7.92 (m, 2 H), 8.28 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.77 (d, J=4.25 Hz, 1 H), 10.03 (s, 1 H)	

<p>8</p>		<p>2-(4-(2-hidroksimetil-6-metil-piperidin-1-il)-N-quinolin-8-il)-acetamida</p>	<p>405</p>	<p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.03 (m, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.42 (m, 2 H), 2.69 (m, 2 H), 3.25 (s, 2 H), 4.42 (d, J=5.42 Hz, 2 H), 4.86 (d, J=7.61 Hz, 1 H), 5.18 (t, J=5.20 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 6.98 (m, 2 H), 7.92 (m, 3 H), 8.40 (dd, J=8.35, 1.61 Hz, 1 H), 8.84 (dd, J=7.47, 1.48 Hz, 1 H), 8.92 (dd, J=4.26, 1.61 Hz, 1 H), 11.38 (s, 1 H)</p>
<p>9</p>		<p>2-(4-(2-hidroksimetil-6-metil-piperidin-1-il)-N-quinolin-3-il)-acetamida</p>	<p>405</p>	<p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.66 (m, 2 H), 1.76 (d, J=10.40 Hz, 2 H), 2.20 (m, 5 H), 2.87 (m, 2 H), 3.19 (s, 2 H), 4.12 (d, J=10.40 Hz, 1 H), 4.48 (d, J=5.27 Hz, 2 H), 5.19 (t, J=5.20 Hz, 1 H), 6.75 (t, J=7.39 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=6.88 Hz, 2 H), 7.69 (m, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.92 (t, J=8.86 Hz, 2 H), 8.69 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 8.98 (d, J=2.34 Hz, 1 H), 10.15 (s, 1 H)</p>
<p>10</p>		<p>2-(4-(2-hidroksimetil-6-metil-piperidin-1-il)-N-quinolin-6-il)-acetamida</p>	<p>405</p>	<p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.58 (m, 2 H), 1.80 (d, J=10.10 Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.26 (m, 2 H), 2.94 (d, J=1.13 Hz, 2 H), 3.23 (s, 2 H), 4.14 (d, J=10.40 Hz, 1 H), 4.49 (d, J=5.27 Hz, 2 H), 5.19 (t, J=5.27 Hz, 1 H), 6.76 (t, J=7.47 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=14.35 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J=8.49, 4.10 Hz, 1 H), 7.75 (m, 3 H), 8.31 (dd, J=7.78, 0.73 Hz, 1 H), 8.92 (dd, J=4.17, 1.39 Hz, 1 H), 10.08 (s, 1 H)</p>
<p>11</p>		<p>2-(4-(2-hidroksimetil-6-metil-piperidin-1-il)-N-quinolin-5-il)-acetamida</p>	<p>405</p>	<p>¹H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.54 (m, 2 H), 1.76 (d, J=10.69 Hz, 2 H), 2.20 (m, 5 H), 2.88 (d, J=10.98 Hz, 3 H), 3.16 (s, 2 H), 4.11 (d, J=10.40 Hz, 1 H), 4.48 (d, J=5.42 Hz, 2 H), 5.19 (t, J=5.27 Hz, 1 H), 6.75 (t, J=7.39 Hz, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 7.46 (dd, J=6.20, 4.25 Hz, 1 H), 7.87 (m, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 8.26 (m, 1 H), 8.37 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 8.77 (m, 1 H), 10.00 (s, 1 H)</p>

<p>1H RNM (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.85 (m, 2 H), 1.83 (d, $J=9.52$ Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.28 (m, 2 H), 2.89 (d, $J=10.25$ Hz, 2 H), 3.22 (s, 2 H), 4.28 (d, $J=6.88$ Hz, 1 H), 4.54 (d, $J=4.83$ Hz, 2 H), 5.23 (t, $J=5.20$ Hz, 1 H), 6.77 (t, $J=7.89$ Hz, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 7.57 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H), 7.98 (m, 2 H), 8.41 (dd, $J=8.20, 1.32$ Hz, 1 H), 8.63 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H), 8.98 (m, 1 H), 11.40 (s, 1 H)</p>	405	<p>2-[4-(2- hidroximetil- -6-metil- fenilamino)- piperidin-1-il]- N-quinolin-8-il- acetamida</p>		12
<p>1H RNM (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.59 (m, 2 H), 1.95 (m, 2 H), 2.35 (t, $J=10.32$ Hz, 2 H), 2.84 (m, 2 H), 3.18 (s, 2 H), 4.40 (d, $J=6.27$ Hz, 2 H), 4.95 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 5.16 (t, $J=5.34$ Hz, 1 H), 6.51 (t, $J=7.25$ Hz, 1 H), 6.62 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 7.05 (m, 2 H), 7.63 (m, 2 H), 7.68 (m, 5 H), 7.84 (m, 2 H), 10.09 (s, 1 H)</p>	444	<p>N-(4-benzoi- fenil)-2-[4-(2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>		13
<p>1H RNM (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.50 (m, 2 H), 1.83 (d, $J=10.54$ Hz, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.34 (m, 2 H), 2.81 (m, 2 H), 3.17 (s, 2 H), 4.37 (d, $J=5.27$ Hz, 2 H), 4.75 (d, $J=7.76$ Hz, 1 H), 5.10 (m, 1 H), 6.52 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 6.87 (m, 2 H), 7.53 (m, 2 H), 7.68 (m, 5 H), 7.83 (m, 2 H), 10.09 (s, 1 H)</p>	458	<p>N-(4-benzoi- fenil)-2-[4-(2- hidroximetil- 4-metil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>		14
<p>1H RNM (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.51 (m, 2 H), 1.75 (d, $J=11.13$ Hz, 2 H), 2.17 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.83 (m, 3 H), 3.14 (s, 2 H), 4.11 (d, $J=10.69$ Hz, 1 H), 4.47 (d, $J=6.12$ Hz, 2 H), 5.18 (t, $J=5.20$ Hz, 1 H), 6.75 (t, $J=7.39$ Hz, 1 H), 7.02 (dd, $J=14.42,$ 7.39 Hz, 2 H), 7.54 (t, $J=7.39$ Hz, 2 H), 7.68 (m, 5 H), 7.82 (m, 2 H), 10.06 (s, 1 H)</p>	458	<p>N-(4-benzoi- fenil)-2-[4-(2- hidroximetil- 6-metil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>		15

16		<p>N- benzo[1,3]dioxo- -5-il-2-(4-(2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il)- acetamida</p>	384	
17		<p>N- benzo[1,3]dioxo- -5-il-2-(4-(2- hidroximetil- 4-metil- fenilamino)- piperidin-1-il)- acetamida</p>	388	<p>1H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.49 (q, J=9.71 Hz, 2 H), 1.82 (d, J=10.69 Hz, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 2.30 (t, J=10.84 Hz, 2 H), 2.78 (d, J=11.27 Hz, 2 H), 3.07 (s, 2 H), 3.28 (m, 1 H), 4.36 (d, J=5.42 Hz, 2 H), 4.74 (d, J=7.61 Hz, 1 H), 5.11 (t, J=6.84 Hz, 1 H), 5.86 (s, 2 H), 6.52 (d, J=7.76 Hz, 1 H), 6.83 (m, 3 H), 7.03 (dd, J=6.48, 2.05 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=1.80 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H)</p>
18		<p>Cloridato de N-benzo[1,3] dioxol-5-il-2-(4- (2-hidroxi metil- 6-metil- fenilamino)- piperidin-1-il)- acetamida</p>		
19		<p>2-(4-(4-cloro- 2-hidroxi metil- fenilamino)- piperidin-1-il)- N-quinolin-3-il)- acetamida</p>		

<p>2-[[4-(4-fluoro-2-hidroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-3-il]acetamida</p>	<p>2-[[4-(3-cloro-2-hidroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-3-il]acetamida</p>	<p>2-[[4-(4-cloro-2-hidroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-5-il]acetamida</p>	<p>2-[[4-(4-fluoro-2-hidroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-5-il]acetamida</p>	<p>2-[[4-(3-cloro-2-hidroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-5-il]acetamida</p>
				
<p>20</p>	<p>21</p>	<p>22</p>	<p>23</p>	<p>24</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

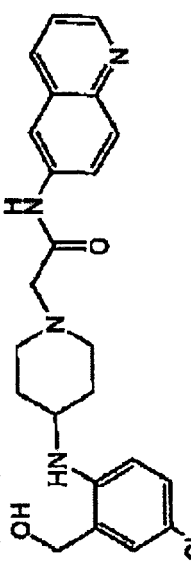
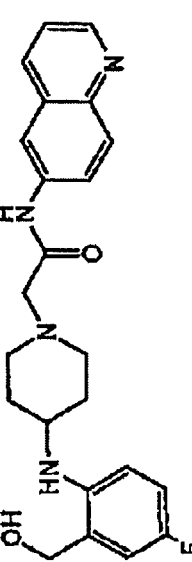
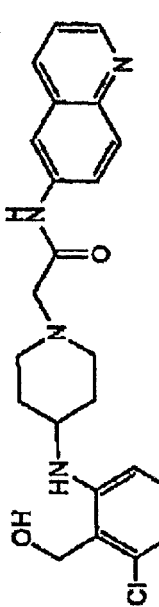
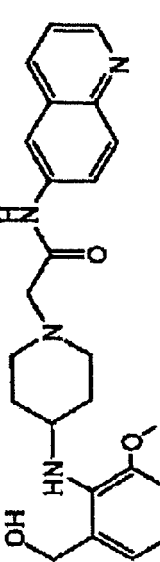
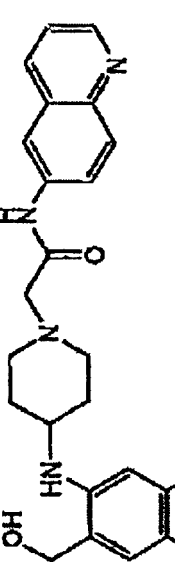
45

50

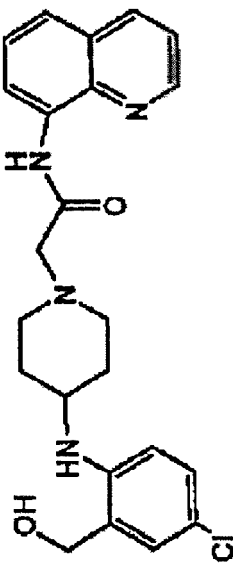
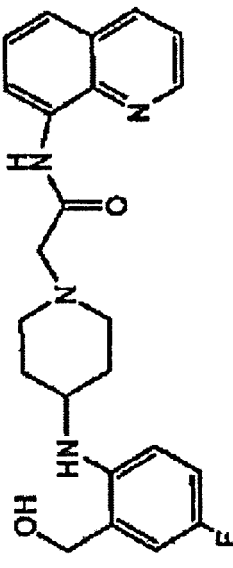
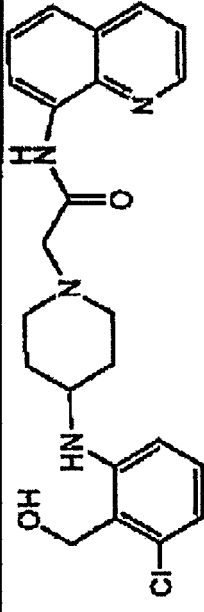
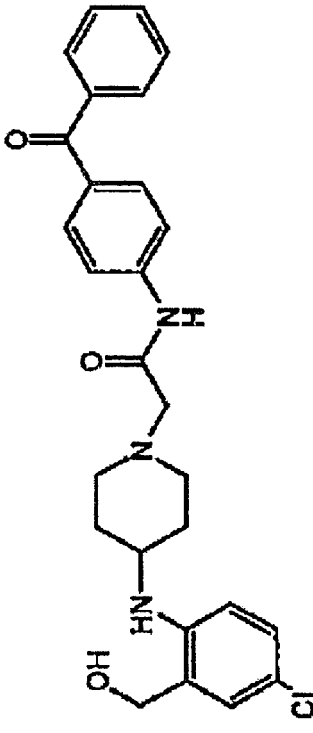
55

60

65

<p>2-[4-(4-cloro-2-hidroxi-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-6-il-acetamida</p>	<p>2-[4-(4-fluoro-2-hidroxi-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-6-il-acetamida</p>	<p>2-[4-(3-cloro-2-hidroxi-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-6-il-acetamida</p>	<p>2-[4-(2,6-metoxi-piperidin-1-il)-N-quinolin-6-il]-acetamida</p>	<p>2-[4-(4,5-difluoro-2-hidroxi-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-6-il-acetamida</p>
				
<p>25</p>	<p>26</p>	<p>27</p>	<p>28</p>	<p>29</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>2-[4-(4-cloro-2-hidroxi metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-8-il-acetamida</p>	<p>2-[4-(4-fluoro-2-hidroxi metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-8-il-acetamida</p>	<p>2-[4-(3-cloro-2-hidroxi metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-8-il-acetamida</p>	<p>N-(4-benzoi-cloro-2-hidroxi metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>
			
<p>30</p>	<p>31</p>	<p>32</p>	<p>33</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

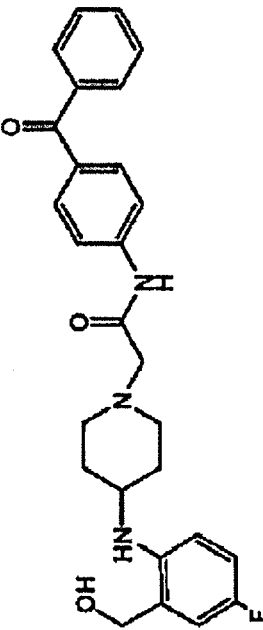
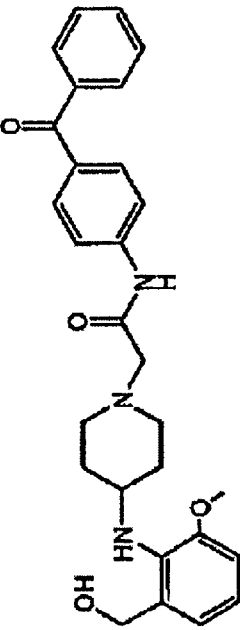
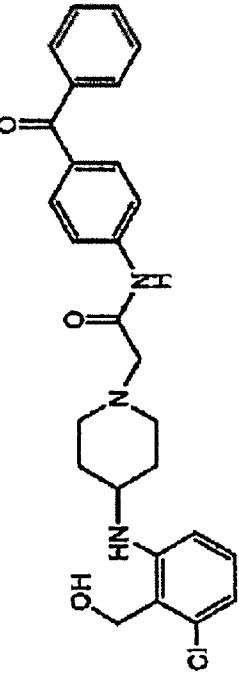
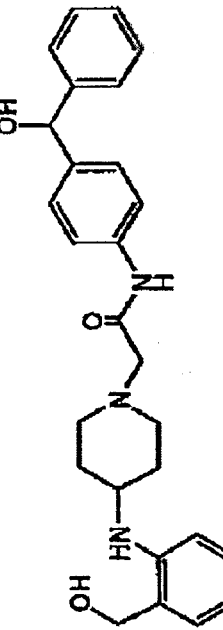
45

50

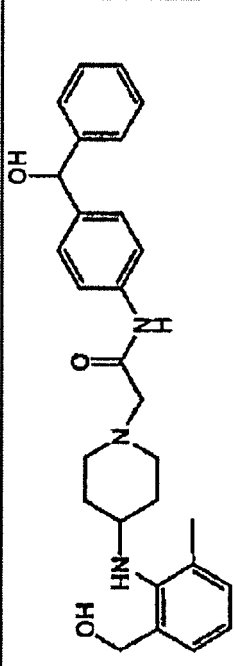
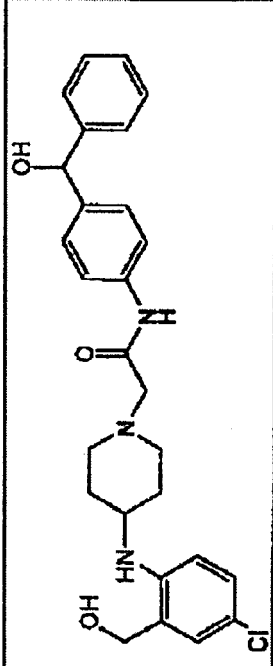
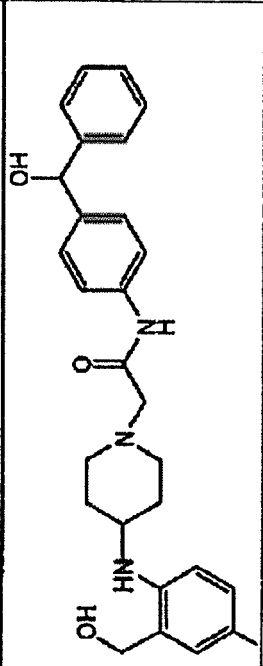
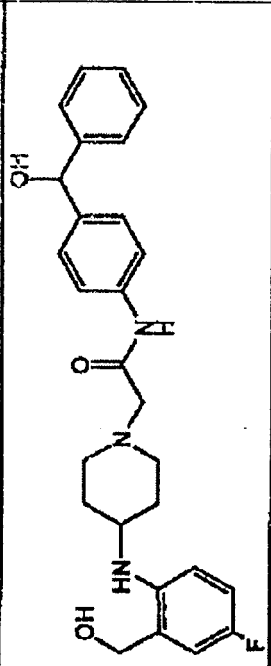
55

60

65

<p>N-(4-benzoi- fenil)-2-[4-(4- fluoro-2- hidroksimetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>	<p>N-(4-benzoi- fenil)-2-[4-(2- hidroksimetil- 6-metoksi- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>	<p>N-(4-benzoi- fenil)-2-[4-(3- cloro-2- hidroksimetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>	<p>2-[4-(2- hidroksimetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- N-(4-(hidroksi- fenil-metil)- fenil)- acetamida</p>
			
<p>34</p>	<p>35</p>	<p>36</p>	<p>37</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>2-[4-(2-hidroxi- metil- fenilamino)- piperidin-1-il]- N-[4-(hidroxi- fenil-metil)- fenil]- acetamida</p>	<p>2-[4-(4-cloro- 2- hidroxi- metil- fenilamino)- piperidin-1-il]- N-[4-(hidroxi- fenil-metil)- fenil]- acetamida</p>	<p>2-[4-(2- hidroxi- metil- fenilamino)- piperidin-1-il]- N-[4-(hidroxi- fenil-metil)- fenil]- acetamida</p>	<p>2-[4-(4-fluoro- 2-hidroxi- metil- fenilamino)- piperidin-1-il]- N-[4-(hidroxi- fenil-metil)- fenil]- acetamida</p>
			
<p>38</p>	<p>39</p>	<p>40</p>	<p>41</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

<p>2-[4-(2-hidroxi-5-metoksi-piperidin-1-il)-N-(4-(hidroxi-fenil)-metil)-fenil]-acetamida</p>	<p>2-[4-(3-cloro-2-hidroxi-5-metoksi-piperidin-1-il)-N-(4-(hidroxi-fenil)-metil)-fenil]-acetamida</p>	<p>2-[4-(2-hidroxi-4-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida</p>	<p>2-[4-(4-cloro-2-hidroxi-5-metoksi-piperidin-1-il)-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida</p>
<p>42</p>	<p>43</p>	<p>44</p>	<p>45</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>2-[4-(4-fluoro-2-hidroksimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oksotifluoren-3-il)-acetamida</p>	<p>2-[4-(2-hidroksimetil-6-metoksifenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oksotifluoren-3-il)-acetamida</p>	<p>2-[4-(4,5-difluoro-2-hidroksimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oksotifluoren-3-il)-acetamida</p>	<p>2-[4-(3-kloro-2-hidroksimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oksotifluoren-3-il)-acetamida</p>
<p>46</p>	<p>47</p>	<p>48</p>	<p>49</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

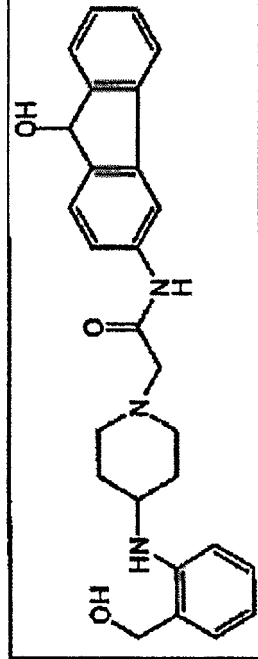
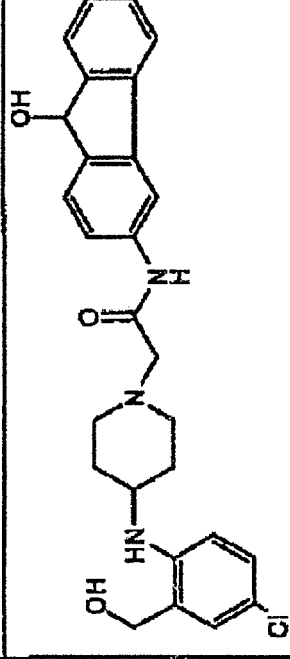
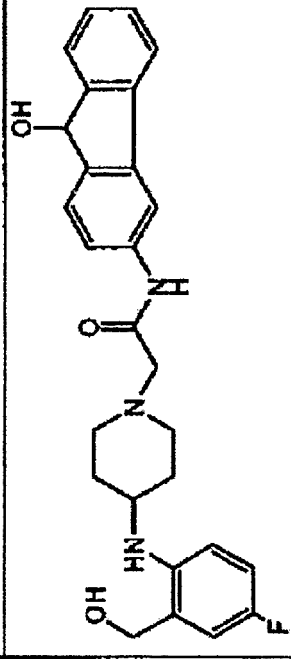
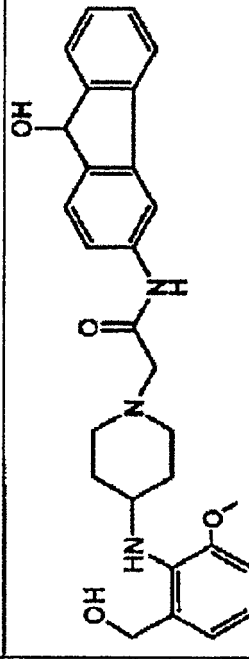
45

50

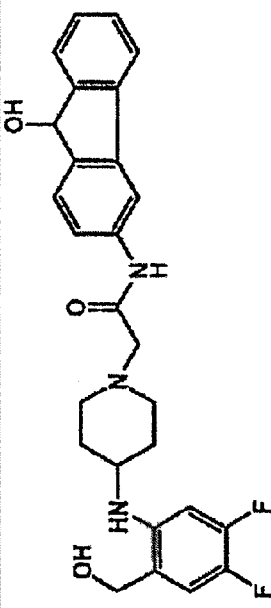
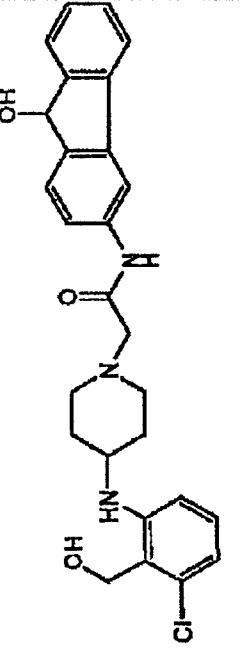
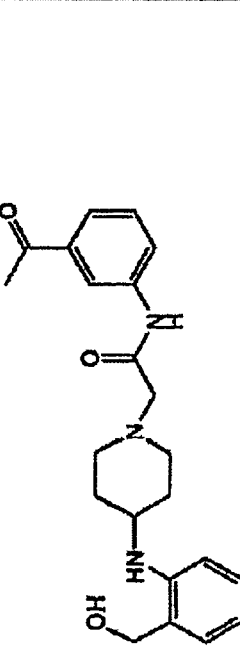
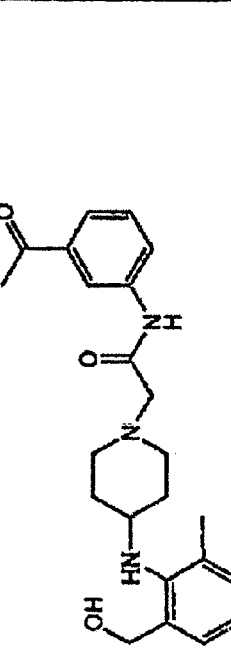
55

60

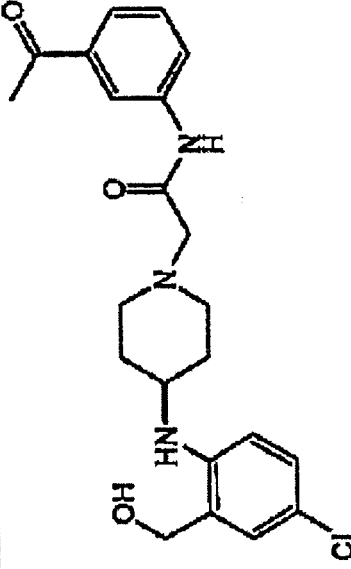
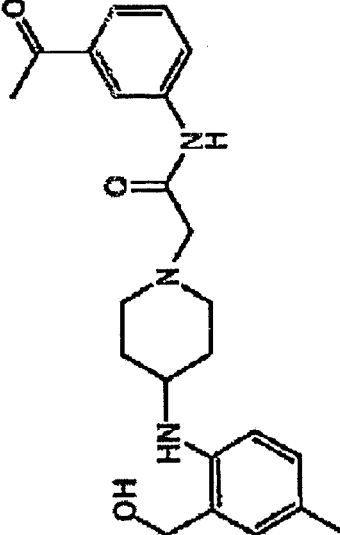
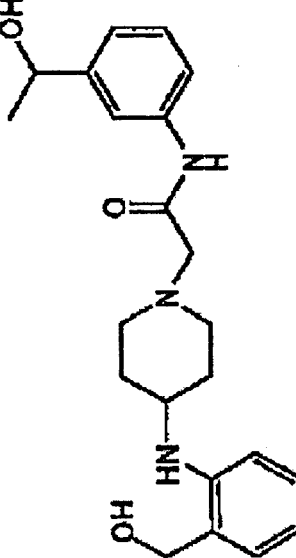
65

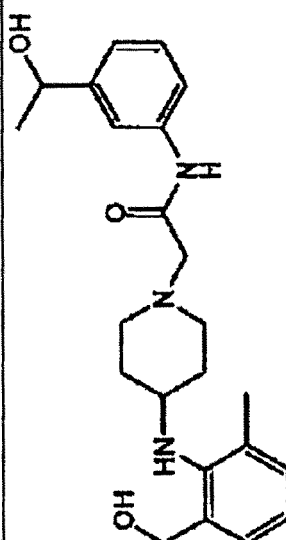
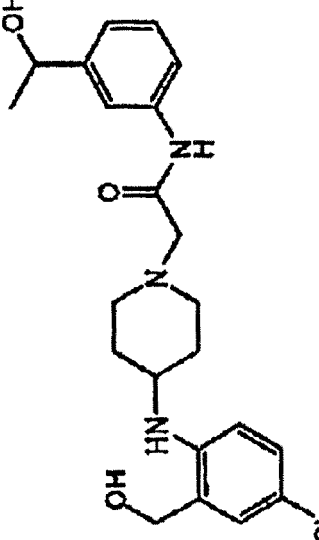
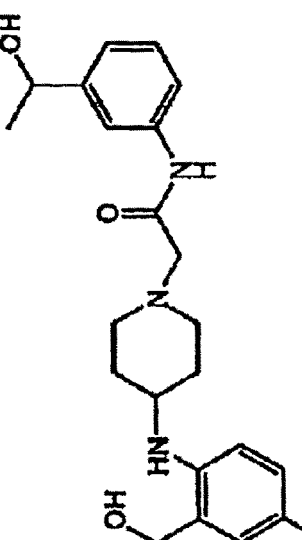
<p>N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroksimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>2-[4-(4-cloro-2-hidroksimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-acetamida</p>	<p>2-[4-(4-fluoro-2-hidroksimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-acetamida</p>	<p>N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroksimetil-6-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>
			
<p>50</p>	<p>51</p>	<p>52</p>	<p>53</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>2-(4-(4,5-difluoro-2-hidroxi-2-fenilamino)-piperidin-1-il)-N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-acetamida</p> 	<p>2-(4-(3-cloro-2-hidroxi-2-fenilamino)-piperidin-1-il)-N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-acetamida</p> 	<p>N-(3-acetil-fenil)-2-(4-(2-hidroxi-2-fenilamino)-piperidin-1-il)-acetamida</p> 	<p>N-(3-acetil-fenil)-2-(4-(2-hidroxi-2-fenilamino)-piperidin-1-il)-acetamida</p> 
<p>64</p>	<p>65</p>	<p>56</p>	<p>57</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>N-(3-acetil-fenil)-2-[4-(4-cloro-2-hidroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>N-(3-acetil-fenil)-2-[4-(2-hidroxiimetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>N-(3-(1-hidroxi-etil)-fenil)-2-[4-(2-hidroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>
		
<p>58</p>	<p>59</p>	<p>60</p>

<p>N-(3-(1-hidroxi-etil)-fenil)-2-[4-(2-hidroxi-metil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>2-[4-(4-cloro-2-hidroxi-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(3-(1-hidroxi-etil)-fenil)-acetamida</p>	<p>N-(3-(1-hidroxi-etil)-fenil)-2-[4-(2-hidroxi-metil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>
		
<p>61</p>	<p>62</p>	<p>63</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

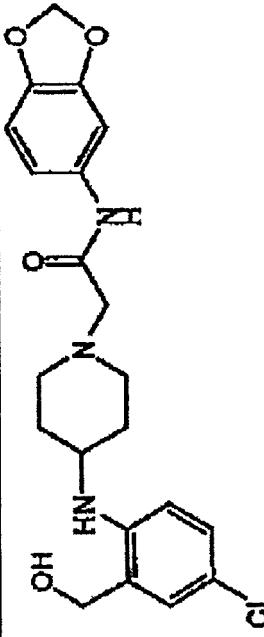
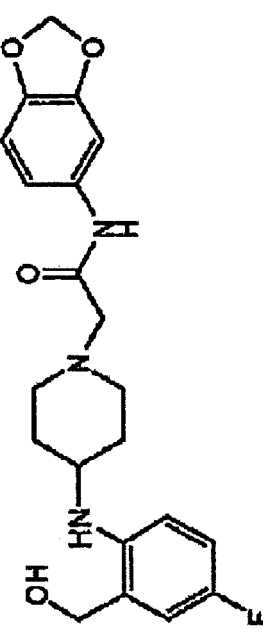
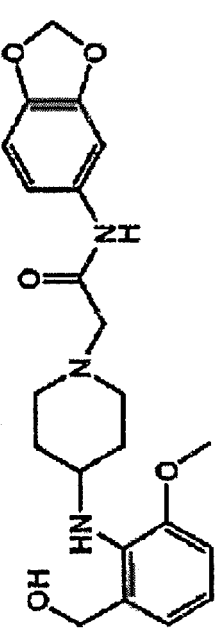
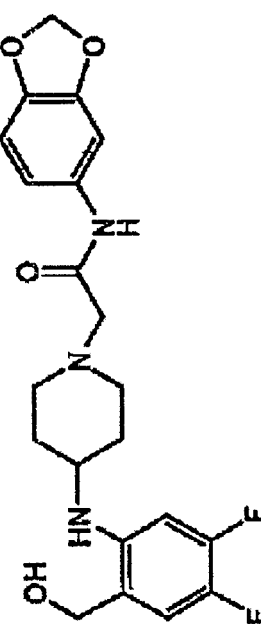
45

50

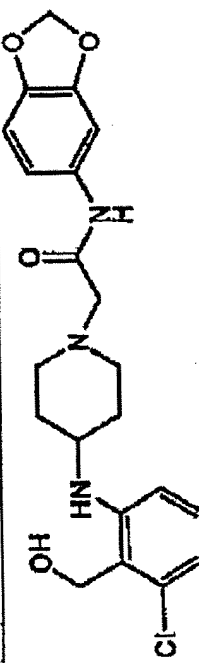
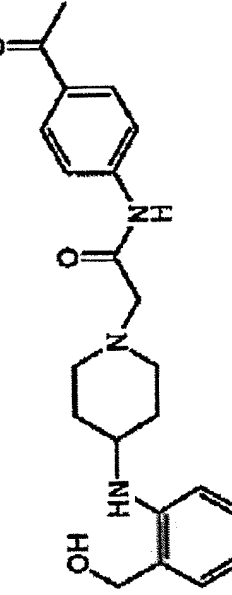
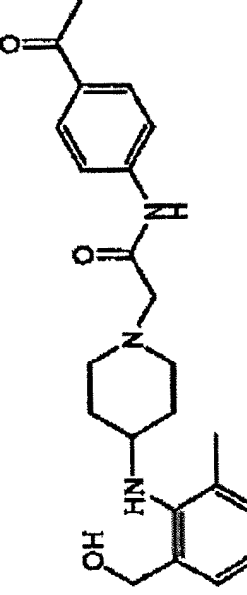
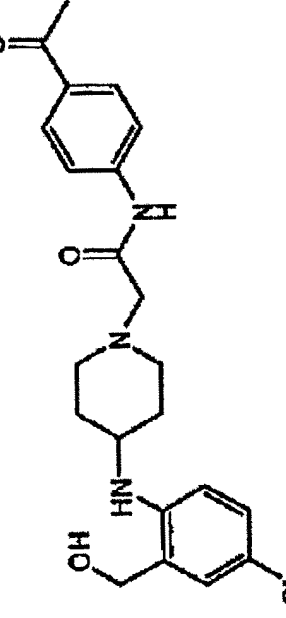
55

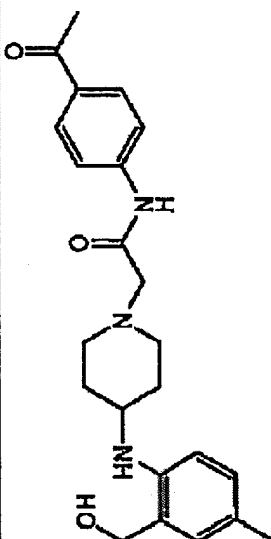
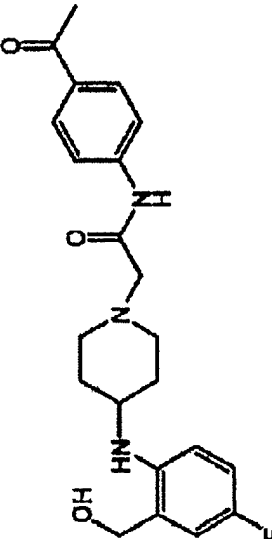
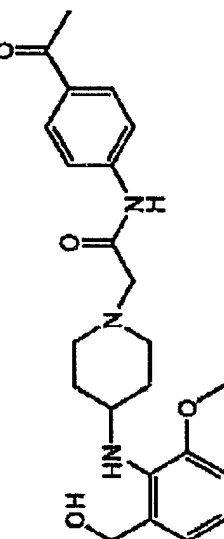
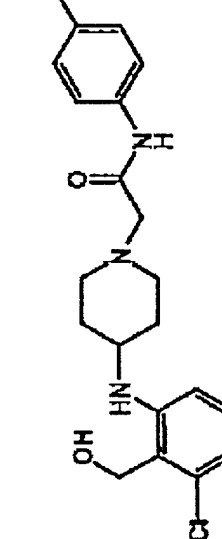
60

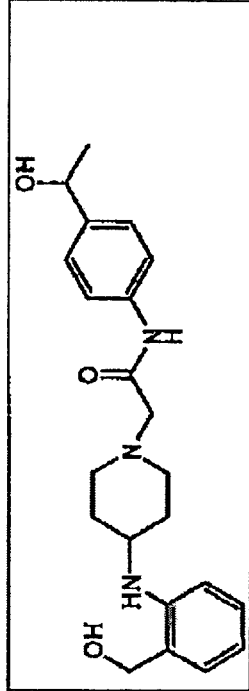
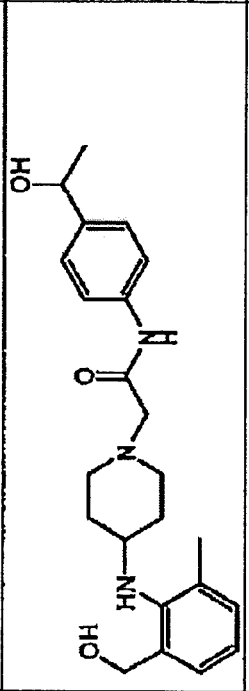
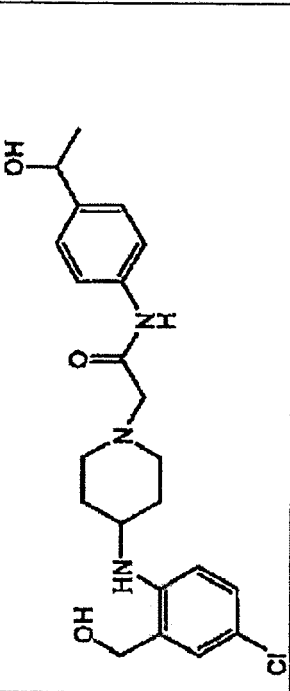
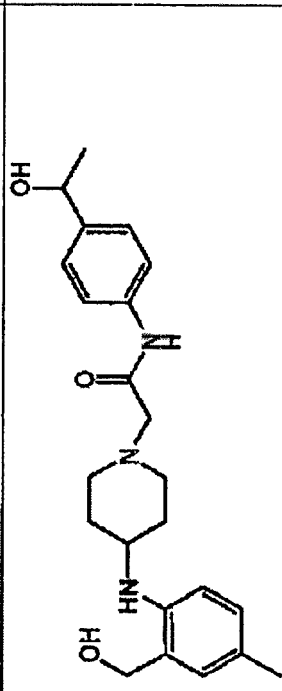
65

<p>N- benzo[1,3]diox ol-5-yl-2-[4-(4- cloro-2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-yl]- acetamida</p>	<p>N- benzo[1,3]diox ol-5-yl-2-[4-(4- fluoro-2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-yl]- acetamida</p>	<p>N- benzo[1,3]diox ol-5-yl-2-[4-(2- hidroximetil- 6-metoxi- fenilamino)- piperidin-1-yl]- acetamida</p>	<p>N- benzo[1,3]diox ol-5-yl-2-[4- (4,5-difluoro-2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-yl]- acetamida</p>
			
<p>64</p>	<p>65</p>	<p>66</p>	<p>67</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>N- benzo[1,3]diox ol-5-il-2-[4-(3- cloro-2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>	<p>N-(4-acetil- fenil)-2-[4-(2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>	<p>N-(4-acetil- fenil)-2-[4-(2- hidroximetil- 6-metil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>	<p>N-(4-acetil- fenil)-2-[4-(4- cloro-2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>
			
<p>68</p>	<p>69</p>	<p>70</p>	<p>71</p>

<p>N-(4-acetil-fenil)-2-[4-(2-hidroxi metil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>N-(4-acetil-fenil)-2-[4-(4-fluoro-2-hidroxi metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>N-(4-acetil-fenil)-2-[4-(2-hidroxi metil-6-metoxi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>N-(4-acetil-fenil)-2-[4-(3-cloro-2-hidroxi metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>
			
<p>72</p>	<p>73</p>	<p>74</p>	<p>75</p>

<p>N-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2-[4-(2-hidroxi-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>N-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2-[4-(2-hidroxi-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>2-[4-(4-cloro-2-hidroxi-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-acetamida</p>	<p>N-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2-[4-(2-hidroxi-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>
			
<p>76</p>	<p>77</p>	<p>78</p>	<p>79</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

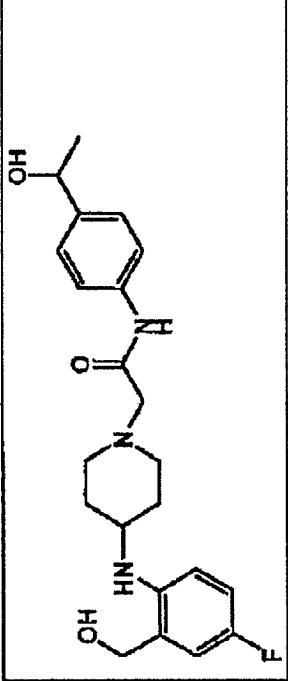
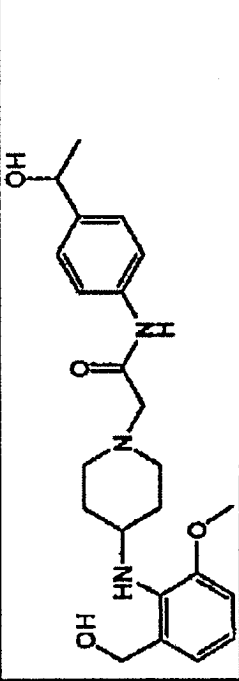
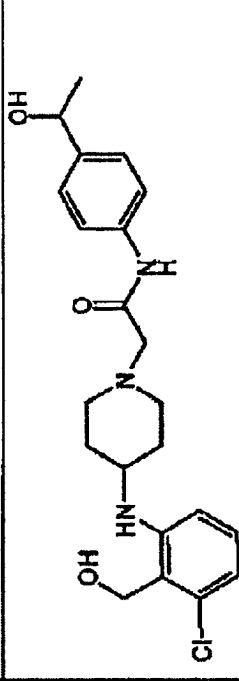
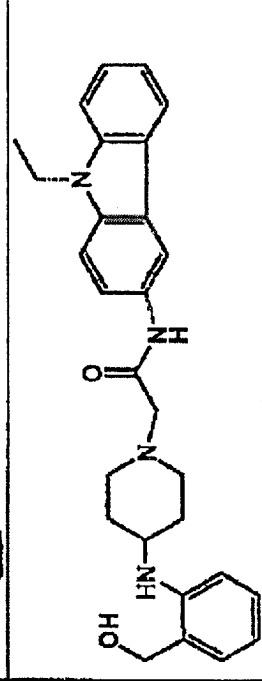
45

50

55

60

65

<p>2-[4-(4-fluoro-2-hidroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(4-(1-hidroxi-etil)-fenil)-acetamida</p> 	<p>N-(4-(1-hidroxi-etil)-fenil)-2-[4-(2-hidroxiimetil-6-metoxi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p> 	<p>2-[4-(3-cloro-2-hidroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(4-(1-hidroxi-etil)-fenil)-acetamida</p> 	<p>N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-hidroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p> 
<p>80</p>	<p>81</p>	<p>82</p>	<p>83</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>2-[4-(4-cloro-2-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-acetamida</p>	<p>N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-hidroxi-metil-4-metil-piperidin-1-il)-acetamida</p>	<p>N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(4-fluoro-2-hidroxi-metil-piperidin-1-il)-acetamida</p>
<p>84</p>	<p>85</p>	<p>86</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

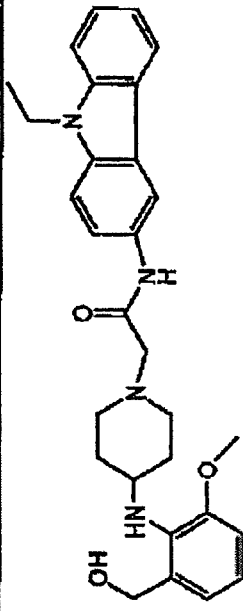
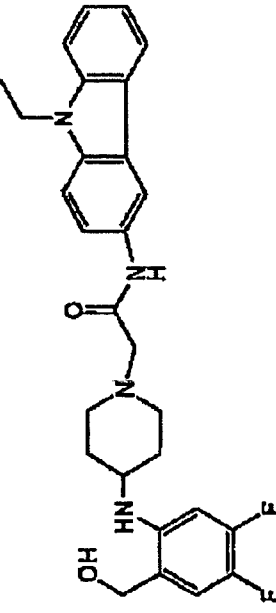
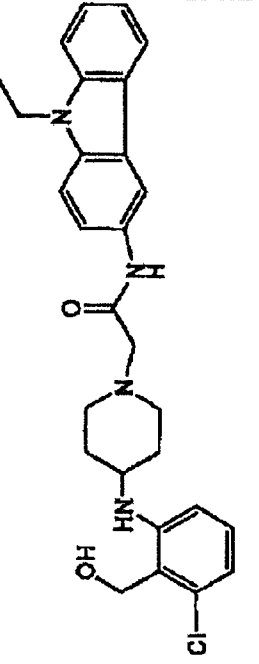
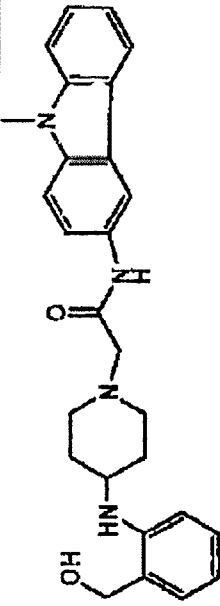
45

50

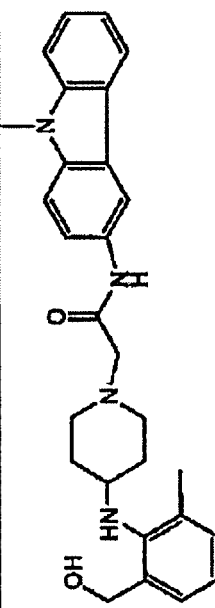
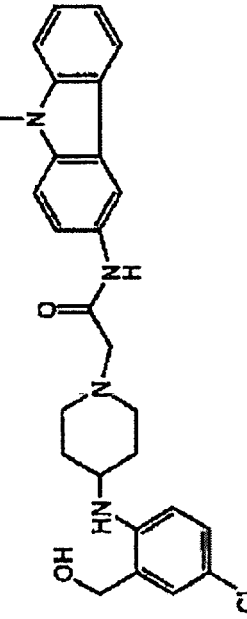
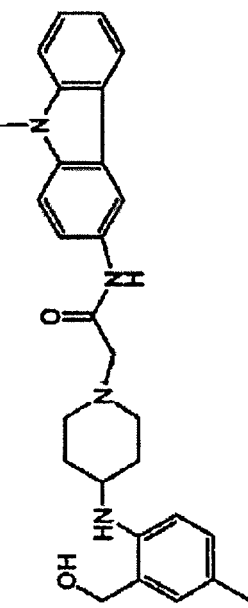
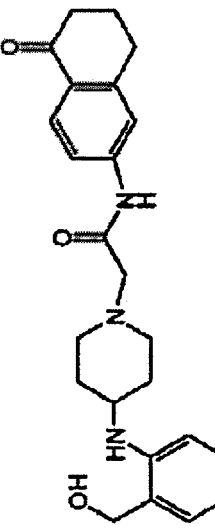
55

60

65

<p>N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-hidroksimetil-6-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>2-[4-(4,5-difluoro-2-hidroksimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-acetamida</p>	<p>2-[4-(3-cloro-2-hidroksimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-acetamida</p>	<p>2-[4-(2-hidroksimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-metil-9H-carbazol-3-il)-acetamida</p>
			
<p>87</p>	<p>88</p>	<p>89</p>	<p>90</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>2-[4-(2-hidroksimetil-6-metil-piperidin-1-il)-N-(9-metil-9H-karbazol-3-il)-acetamida</p> 	<p>2-[4-(4-kloro-2-hidroksimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-metil-9H-karbazol-3-il)-acetamida</p> 	<p>2-[4-(2-hidroksimetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-metil-9H-karbazol-3-il)-acetamida</p> 	<p>2-[4-(2-hidroksimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-oksotetrahidronaftalen-2-il)-acetamida</p> 
<p>91</p>	<p>92</p>	<p>93</p>	<p>94</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

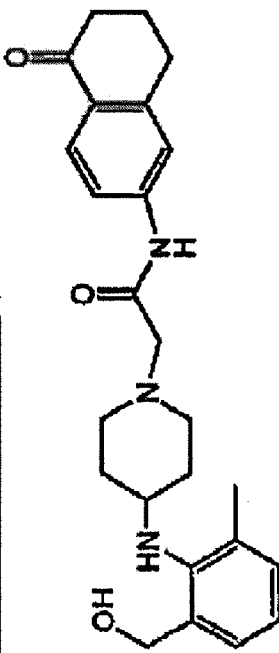
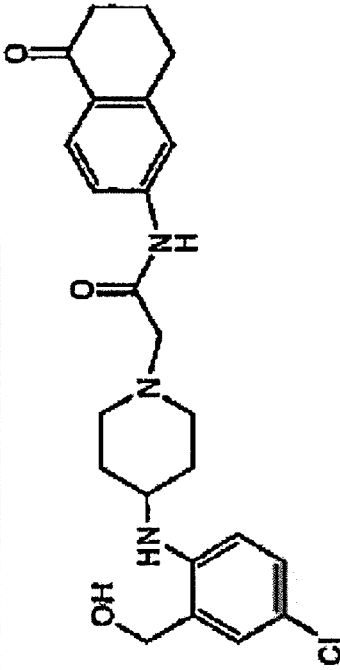
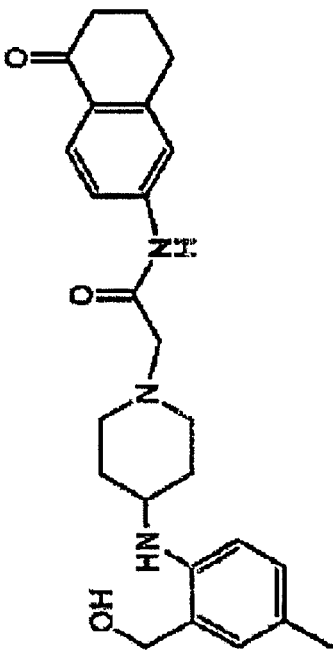
45

50

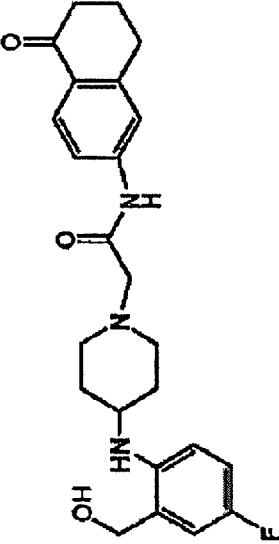
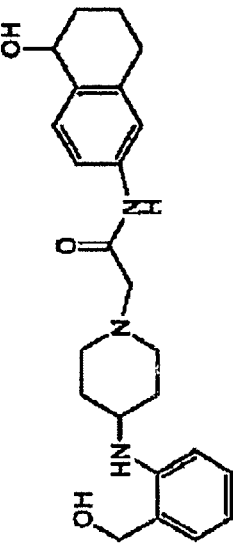
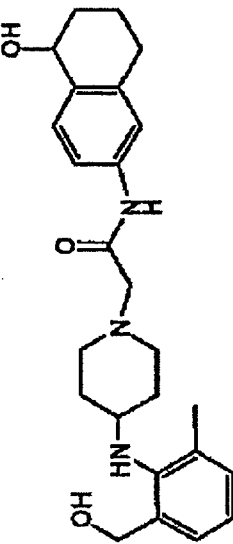
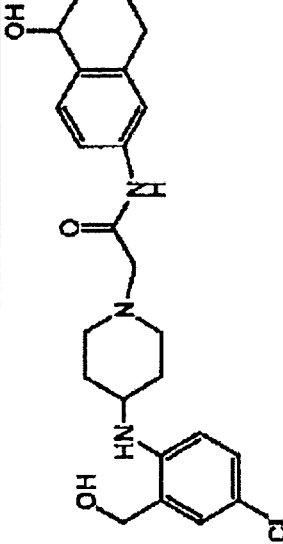
55

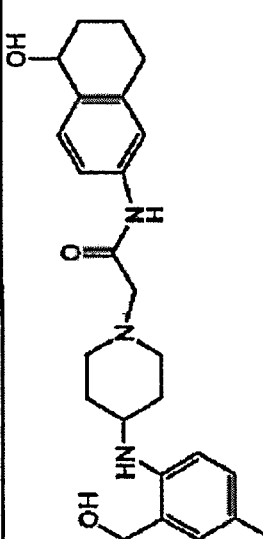
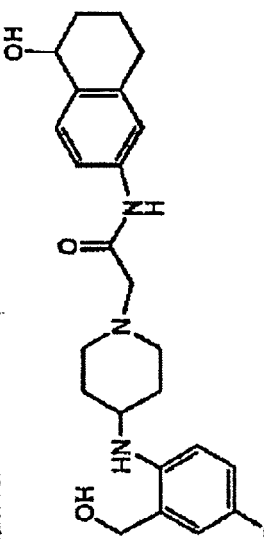
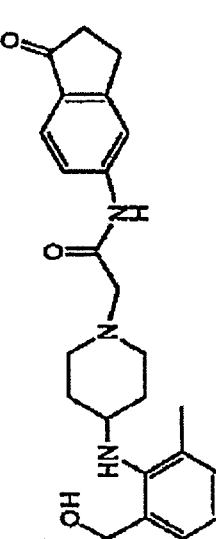
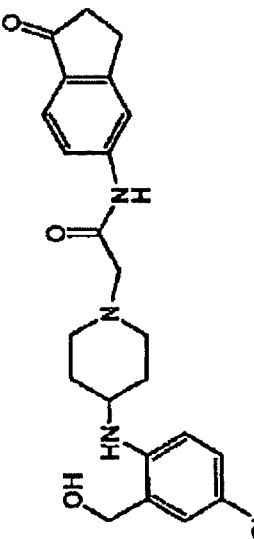
60

65

<p>2-[4-(2-hidroksimetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-oksos,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-acetamida</p>	<p>2-[4-(4-cloro-2-hidroksimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-oksos,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-acetamida</p>	<p>2-[4-(2-hidroksimetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-oksos,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-acetamida</p>
		
95	96	97

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>2-[4-(4-fluoro-2-hidroxi metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida</p>	<p>2-[4-(2-hidroxi metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida</p>	<p>2-[4-(2-hidroxi metil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida</p>	<p>2-[4-(4-cloro-2-hidroxi metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida</p>
			
<p>98</p>	<p>99</p>	<p>100</p>	<p>101</p>

<p>2-[4-(2-hidroksimetil-4-metil-piperidin-1-il)-N-(5-hidroksi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida</p>	<p>2-[4-(4-fluoro-2-hidroksimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-hidroksi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida</p>	<p>2-[4-(2-hidroksimetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(1-oksindian-5-il)acetamida</p>	<p>2-[4-(4-kloro-2-hidroksimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(1-oksindian-5-il)acetamida</p>
			
<p>102</p>	<p>103</p>	<p>104</p>	<p>105</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

2-[4-(2-hidroxi-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida	N-(1-hidroxi-indan-5-il)-2-[4-(2-hidroxi-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida	N-(1-hidroxi-indan-5-il)-2-[4-(2-hidroxi-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida	2-[4-(4-cloro-2-hidroxi-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(1-hidroxi-indan-5-il)-acetamida
106	107	108	109

5

10

15

20

25

30

35

40

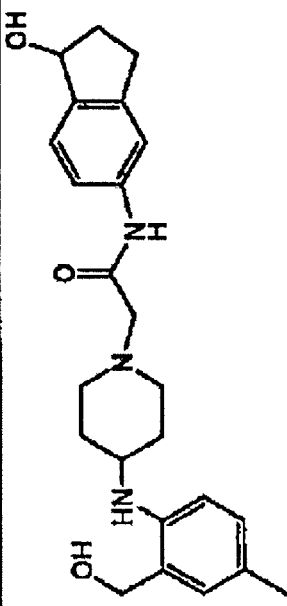
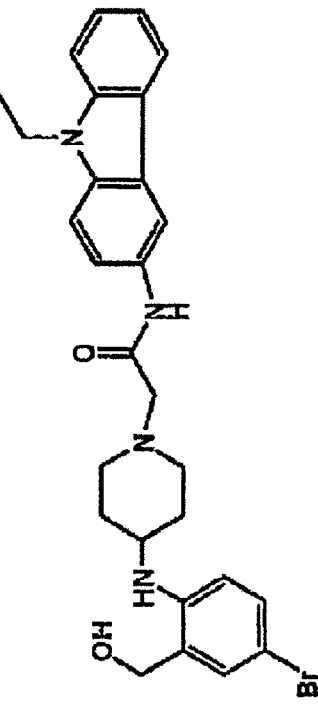
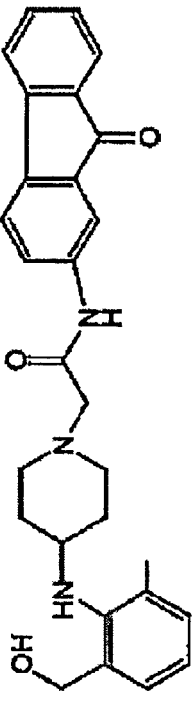
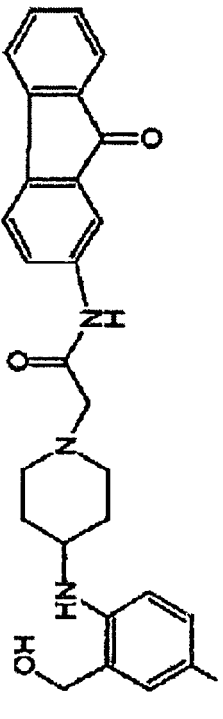
45

50

55

60

65

<p>N-(1-hidroxi-indan-5-il)-2-[4-(2-hidroxiimetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>2-[4-(4-bromo-2-hidroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-acetamida</p>	<p>2-[4-(2-hidroxiimetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)-acetamida</p>	<p>2-[4-(2-hidroxiimetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)-acetamida</p>
			
<p>110</p>	<p>111</p>	<p>112</p>	<p>113</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

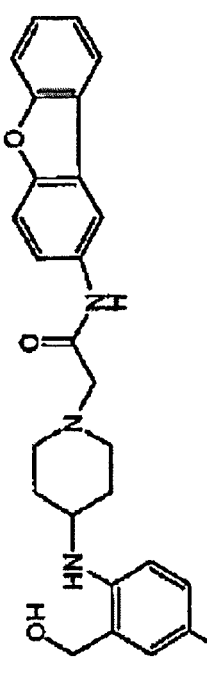
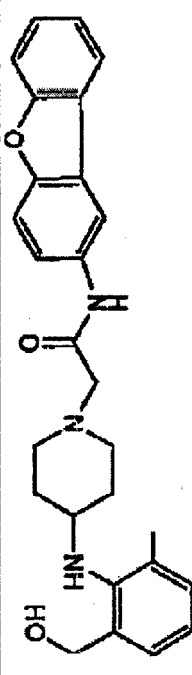
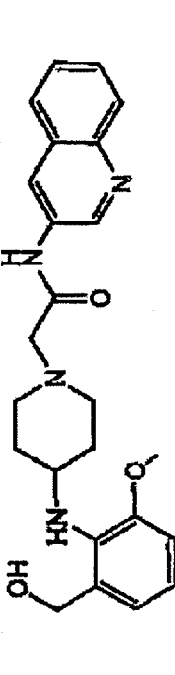
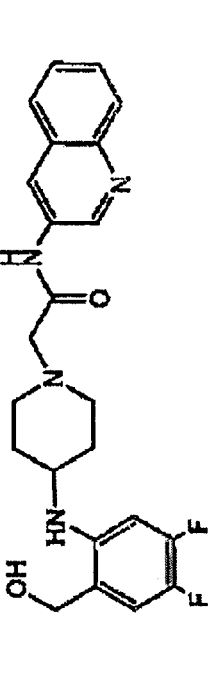
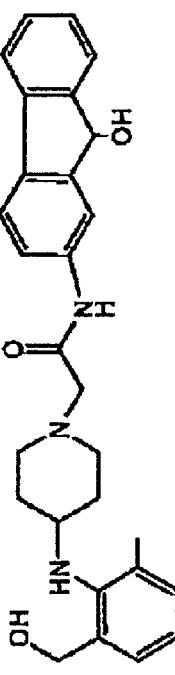
45

50

55

60

65

<p>N- diben zofuran- 2-il-2-[4-(2- hidroximetil- 4-metil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>	<p>N- diben zofuran- 2-il-2-[4-(2- hidroximetil- 6-metil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>	<p>2-[4-(2- hidroximetil- 6-metoxi- fenilamino)- piperidin-1-il]- N-quinolin-3-il- acetamida</p>	<p>2-[4-(4,5- difluoro-2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- N-quinolin-3-il- acetamida</p>	<p>N-[9-hidroxi- 9H-fluoren-2- il]-2-[4-(2- hidroximetil- 6-metil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>
				
<p>114</p>	<p>115</p>	<p>116</p>	<p>117</p>	<p>118</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

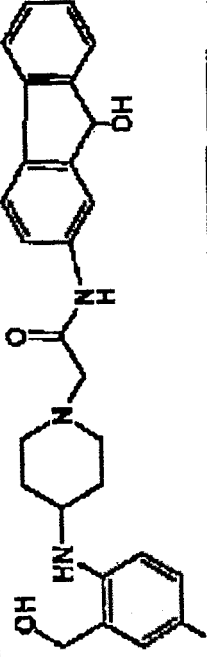
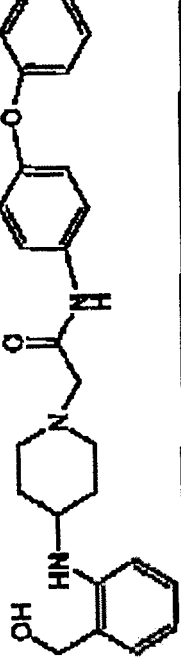
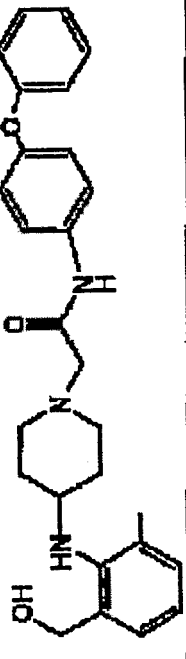
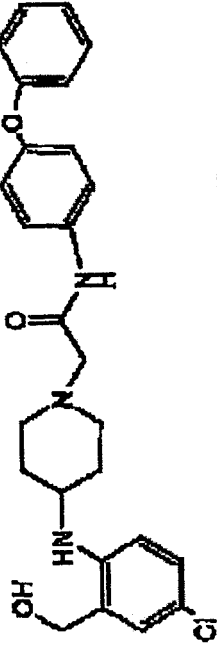
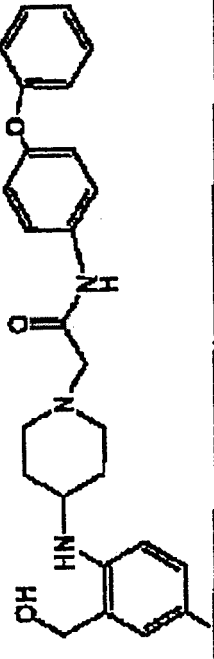
45

50

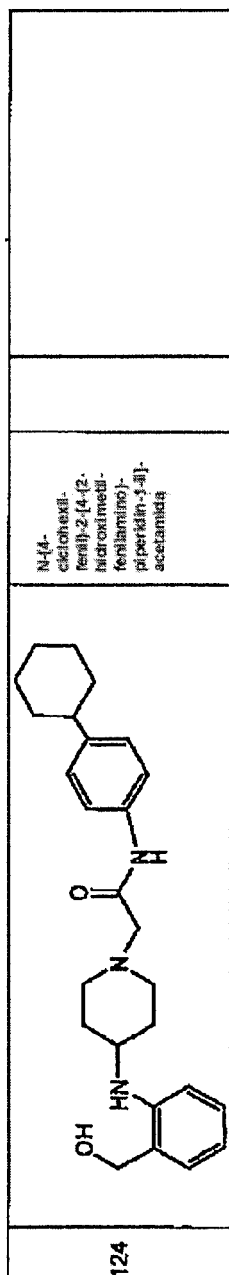
55

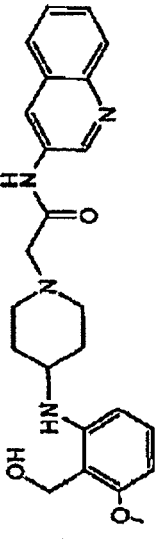
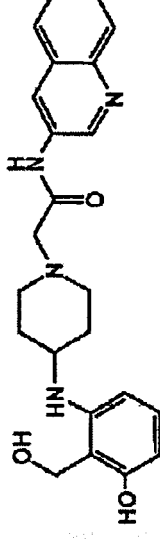
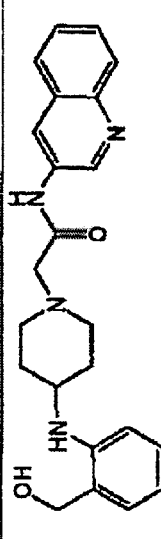
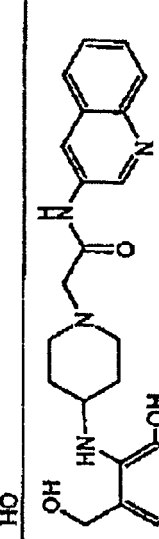
60

65

<p>N-(3-hidroxi-3H-1- luoren-2- il)-2-(4-(2- hidroxi metil- 4-metil- fenilamino)- piperidin-1-il)- acetamida</p> 	<p>2-(4-(2- hidroxi metil -fenilamino)- piperidin-1-il)- N-(4-fenoksi- fenil)- acetamida</p> 	<p>2-(4-(2- hidroxi metil -4-metil- fenilamino)- piperidin-1-il)- N-(4-fenoksi- fenil)- acetamida</p> 	<p>2-(4-(4-cloro- 2- hidroxi metil- fenilamino)- piperidin-1-il)- N-(4-fenoksi- fenil)- acetamida</p> 	<p>2-(4-(2- hidroxi metil -4-metil- fenilamino)- piperidin-1-il)- N-(4-fenoksi- fenil)- acetamida</p> 
<p>119</p>	<p>120</p>	<p>121</p>	<p>122</p>	<p>123</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



		<p>2-[4-(2-hidroxi-3-metoxifenilamino)-piperidin-3-il]-N-quinolin-3-il-acetamida</p>		<p>125</p>	
		<p>2-[4-(3-hidroxi-2-hidroxi-1-fenilamino)-piperidin-3-il]-N-quinolin-3-il-acetamida</p>		<p>126</p>	
		<p>2-[4-(4-hidroxi-2-hidroxi-1-fenilamino)-piperidin-3-il]-N-quinolin-3-il-acetamida</p>		<p>127</p>	
		<p>2-[4-(3-hidroxi-6-hidroxi-1-fenilamino)-piperidin-3-il]-N-quinolin-3-il-acetamida</p>		<p>128</p>	

5

10

15

20

25

30

35

40

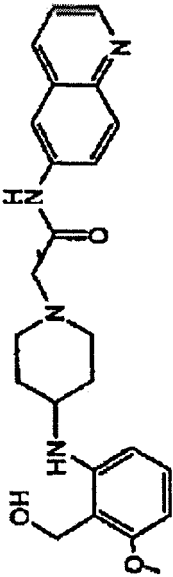
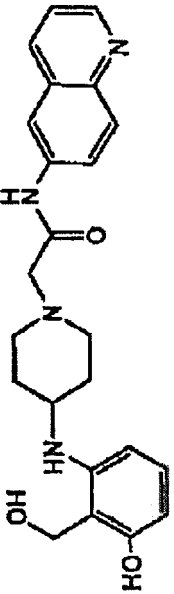
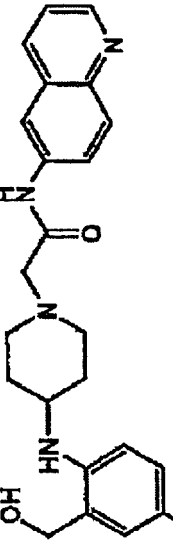
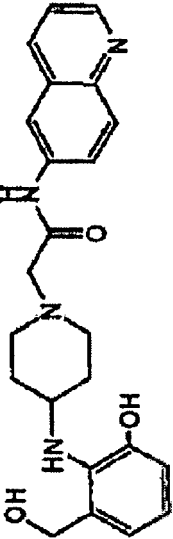
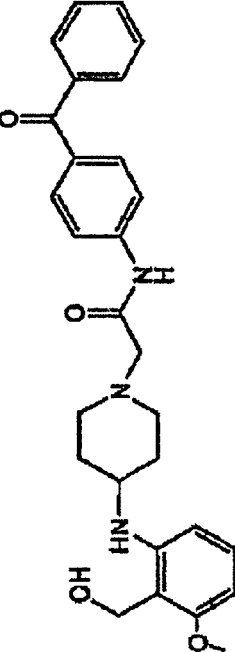
45

50

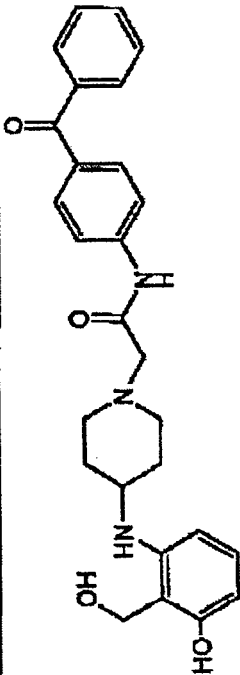
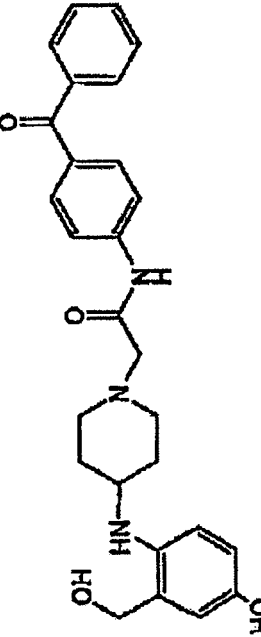
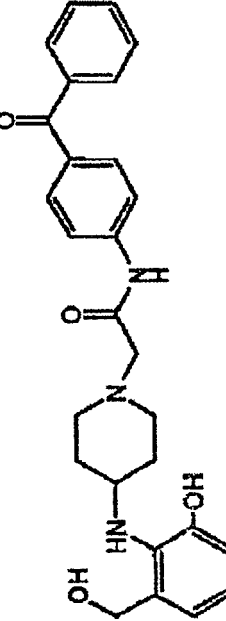
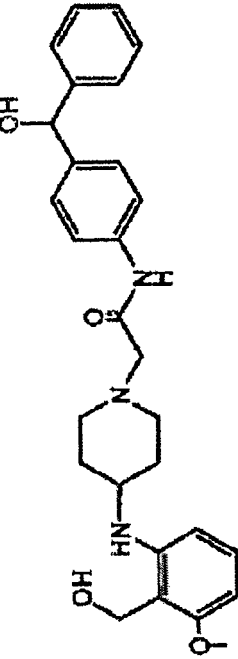
55

60

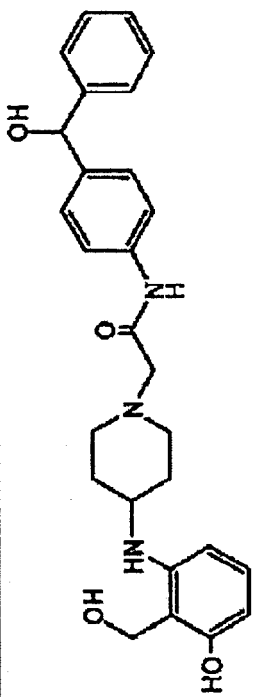
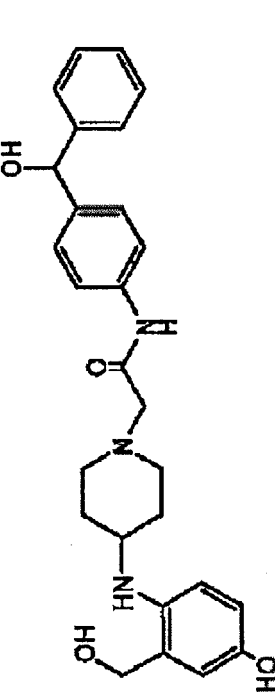
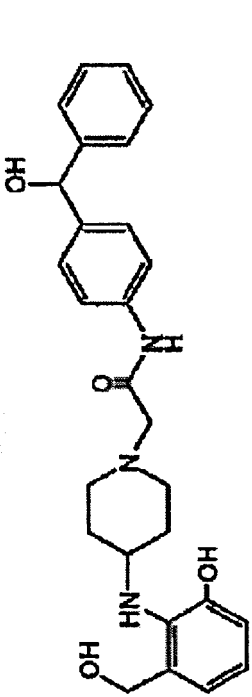
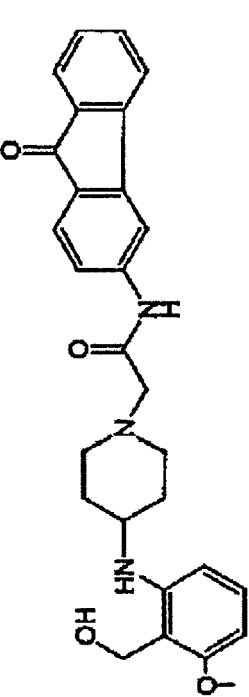
65

<p>2-[4-(2-hidroxi metil-3-metoksi-piperidin-1-β)-N-quinolin-4-β-acetamida</p>	<p>2-[4-(3-hidroxi-2-hidroxi metil-fenilamino)-piperidin-1-β]-N-quinolin-4-β-acetamida</p>	<p>2-[4-(4-hidroxi-2-hidroxi metil-fenilamino)-piperidin-1-β]-N-quinolin-4-β-acetamida</p>	<p>2-[4-(2-hidroxi-6-hidroxi metil-fenilamino)-piperidin-1-β]-N-quinolin-4-β-acetamida</p>	<p>N-(4-benzoil-fenil)-2-[4-(2-hidroxi metil-3-metoksi-piperidin-1-β)]-acetamida</p>
				
<p>129</p>	<p>130</p>	<p>131</p>	<p>132</p>	<p>133</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>N-(4-benzoi- fenil)-2-(4-(3- hidroksi-2- hidroksimetil- fenilamino)- piperidin-1-il)- acetamida</p>	<p>N-(4-benzoi- fenil)-2-(4-(4- hidroksi-2- hidroksimetil- fenilamino)- piperidin-1-il)- acetamida</p>	<p>N-(4-benzoi- fenil)-2-(4-(2- hidroksi-6- hidroksimetil- fenilamino)- piperidin-1-il)- acetamida</p>	<p>2-(4-(2- hidroksimetil- 3-metoksi- fenilamino)- piperidin-1-il)-N- [4-(4-hidroksi- fenil-metil)- fenil]- acetamida</p>
			
<p>134</p>	<p>135</p>	<p>136</p>	<p>137</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>2-[4-(3-hidroxi- 2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]-N- [4-(hidroxi- fenil-metil)- fenil]- acetamida</p>	<p>2-[4-(4-hidroxi- 2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]-N- [4-(hidroxi- fenil-metil)- fenil]- acetamida</p>	<p>2-[4-(2-hidroxi- 6- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]-N- [4-(hidroxi- fenil-metil)- fenil]- acetamida</p>	<p>2-[4-(2- hidroximetil- 3-metoksi- fenilamino)- piperidin-1-il]-N- (9-oxo-9H- fluoren-3-il)- acetamida</p>
			
<p>136</p>	<p>138</p>	<p>140</p>	<p>141</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>2-(4-(3-hidroxi-2-hidroxi metil-fenilamino)-piperidin-1-il)-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida</p>	<p>2-(4-(4-hidroxi-2-hidroxi metil-fenilamino)-piperidin-1-il)-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida</p>	<p>2-(4-(2-hidroxi-6-hidroxi metil-fenilamino)-piperidin-1-il)-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida</p>	<p>N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-(4-(2-hidroxi metil-3-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il)-acetamida</p>
<p>142</p>	<p>143</p>	<p>144</p>	<p>145</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

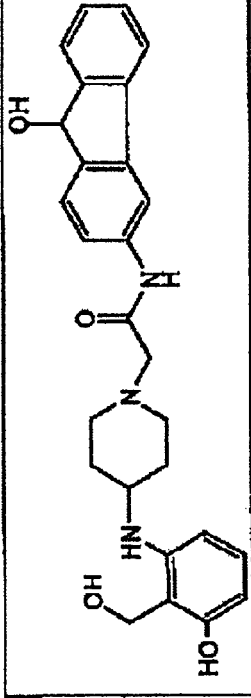
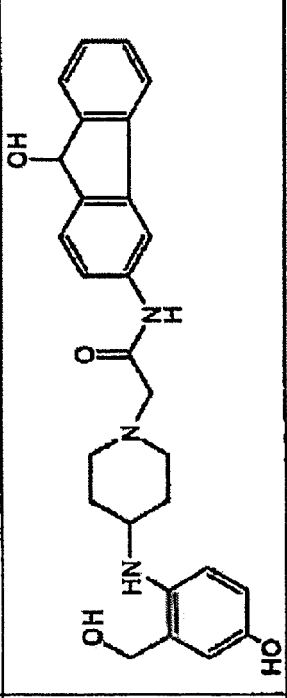
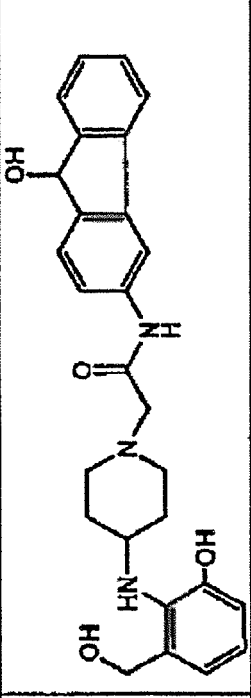
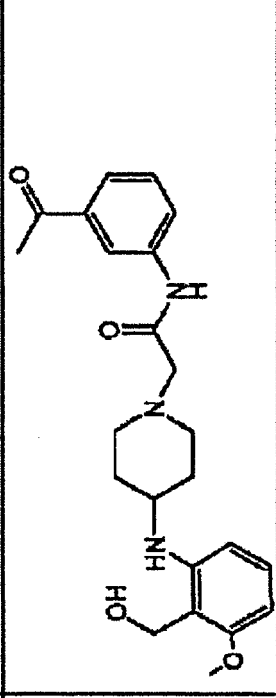
45

50

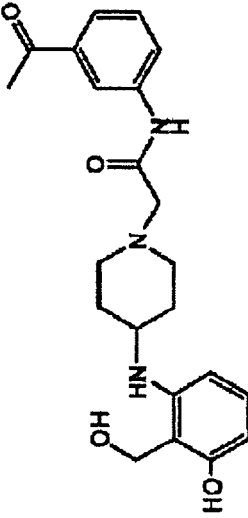
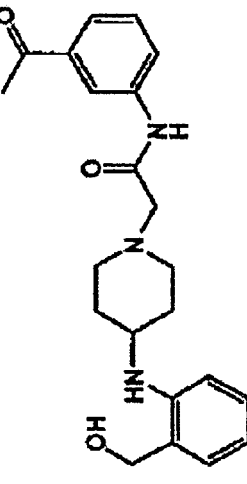
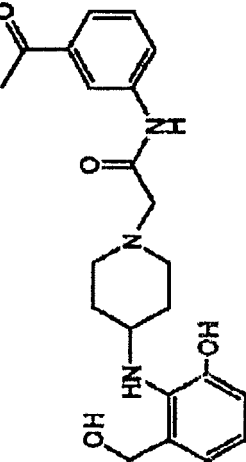
55

60

65

<p>N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(3-hidroxi-2-hidroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(4-hidroxi-2-hidroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroxi-6-hidroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>N-(3-acetil-fenil)-2-[4-(2-hidroxiimetil-3-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>
			
<p>146</p>	<p>147</p>	<p>148</p>	<p>148B</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>N-(3-acetil- fenil)-2-[4-(3- hidroxi-2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>	<p>N-(3-acetil- fenil)-2-[4-(4- hidroxi-2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>	<p>N-(3-acetil- fenil)-2-[4-(2- hidroxi-6- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>
		
<p>150</p>	<p>151</p>	<p>152</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

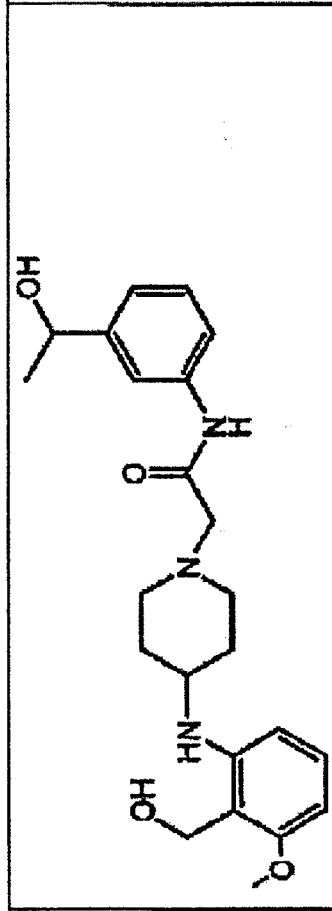
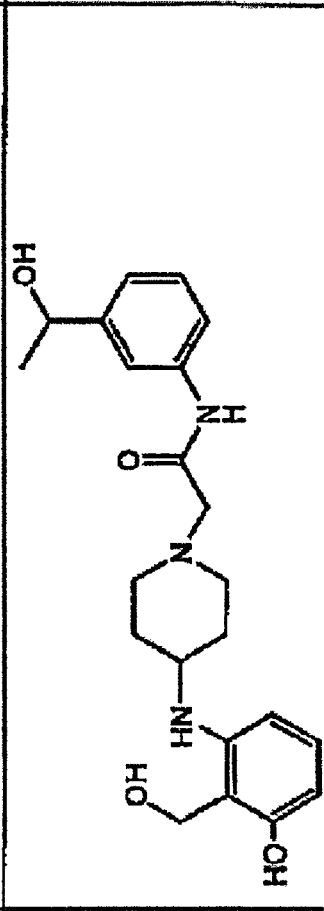
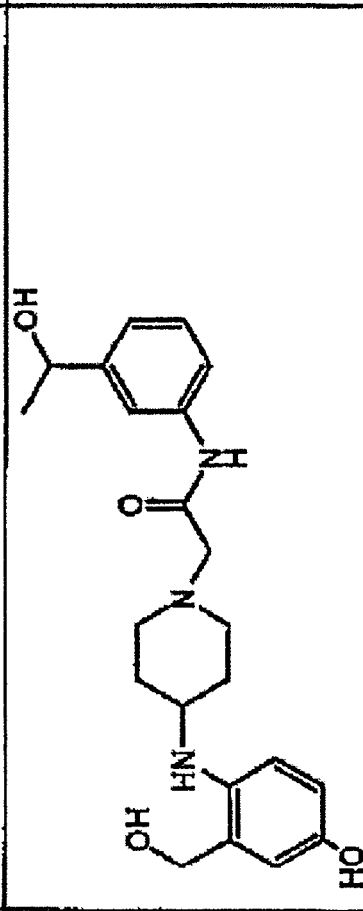
45

50

55

60

65

<p>N-[3-(1-hidroxi- etil)-fenil]-2- [4-(2- hidroximetil)- 3-metoksi- fenilamino]- piperidin-1-il]- acetamida</p>	<p>N-[3-(1-hidroxi- etil)-fenil]-2- [4-(3-hidroxi-2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>	<p>N-[3-(1-hidroxi- etil)-fenil]-2- [4-(4-hidroxi-2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>
		
<p>153</p>	<p>154</p>	<p>155</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

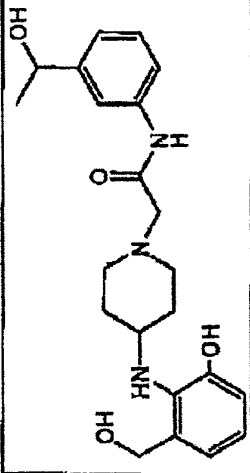
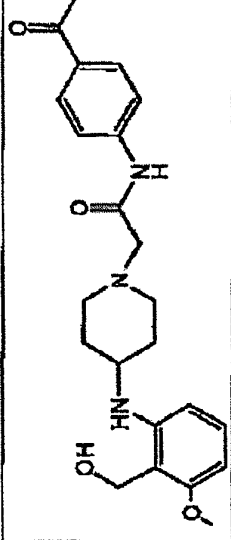
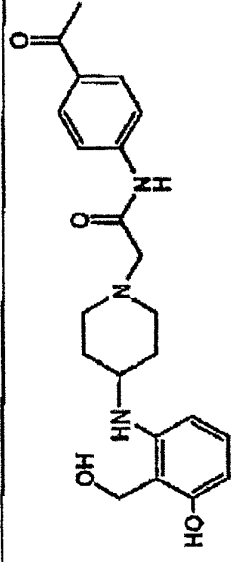
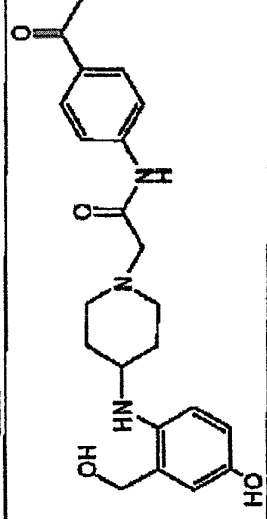
45

50

55

60

65

<p>N-(3-(1-hidroxi- etil)-fenil)-2- [4-(2-hidroxi-6- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>	<p>N-(4-acetil- fenil)-2-[4-(2- hidroximetil- 3-metoxi- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>	<p>N-(4-acetil- fenil)-2-[4-(3- hidroxi-2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>	<p>N-(4-acetil- fenil)-2-[4-(4- hidroxi-2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>
			
<p>156</p>	<p>157</p>	<p>158</p>	<p>159</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

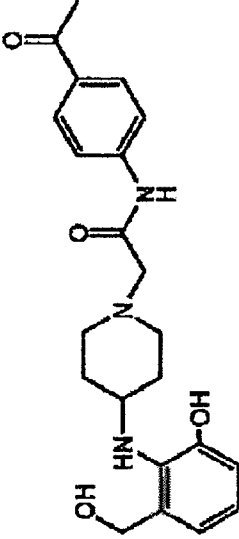
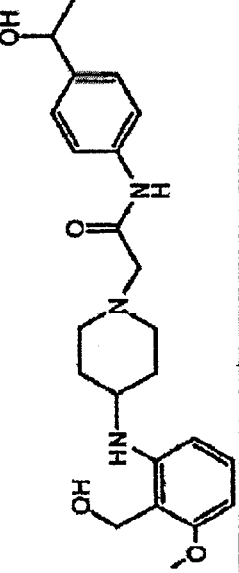
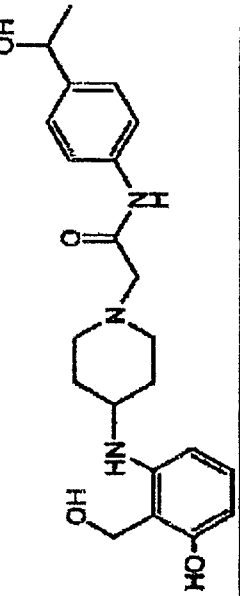
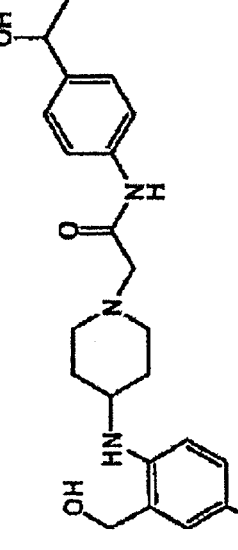
45

50

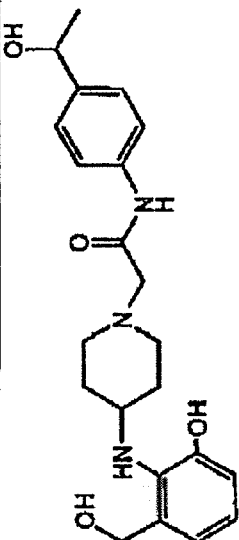
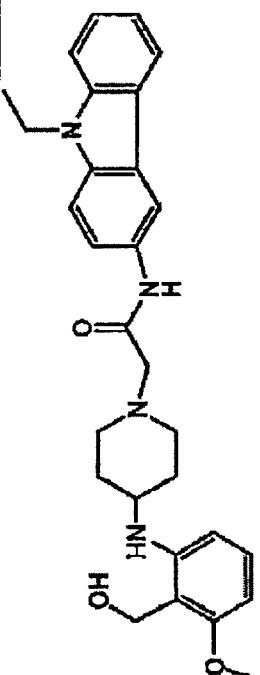
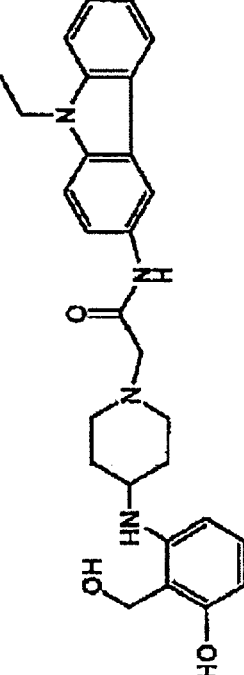
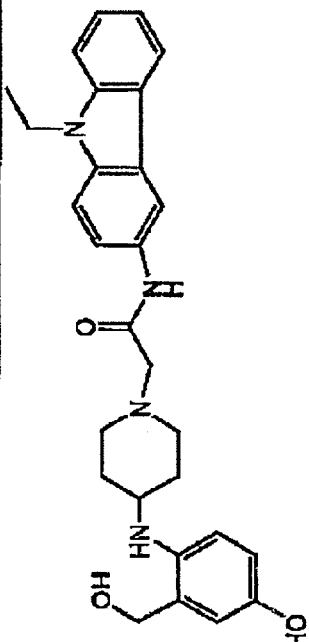
55

60

65

<p>N-(4-acetil-fenil)-2-[4-(2-hidroxi-6-hidroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>N-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2-[4-(2-hidroxiimetil-3-metoxi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>N-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2-[4-(3-hidroxi-2-hidroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>N-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2-[4-(4-hidroxi-2-hidroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>
			
<p>160</p>	<p>161</p>	<p>162</p>	<p>163</p>

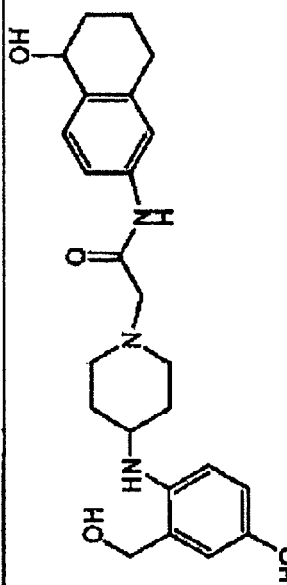
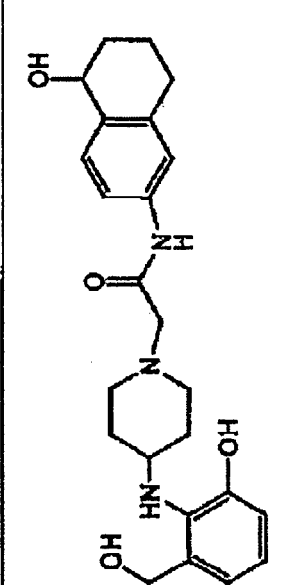
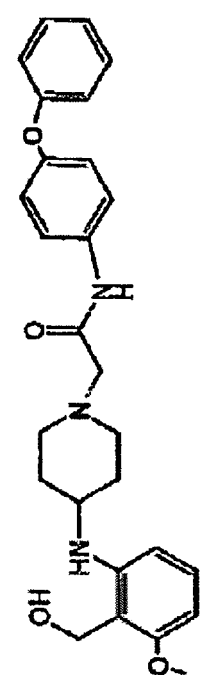
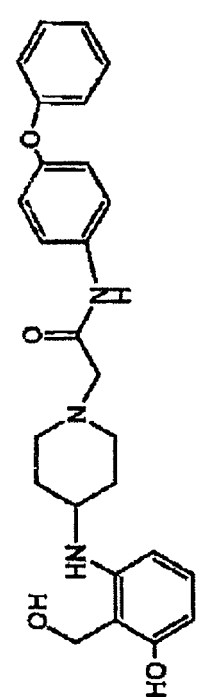
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>N-[4-(1-hidroxi- etil)-fenil]-2- [4-(2-hidroxi-1-6- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>	<p>N-(9-etil-9H- carbazol-3-il)-2- [4-(2- hidroximetil- 3-metoksi- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>	<p>N-(9-etil-9H- carbazol-3-il)-2- [4-(3-hidroxi-2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>	<p>N-(9-etil-9H- carbazol-3-il)-2- [4-(4-hidroxi-2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]- acetamida</p>
			
<p>164</p>	<p>165</p>	<p>166</p>	<p>167</p>

<p>N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-hidroxi-1-hidroxi-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida</p>	<p>2-[4-(2-hidroxi-3-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-acetamida</p>	<p>2-[4-(3-hidroxi-2-hidroxi-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-acetamida</p>	<p>2-[4-(4-hidroxi-2-hidroxi-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-acetamida</p>
<p>168</p>	<p>169</p>	<p>170</p>	<p>171</p>

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>2-[4-(2-hidroxi-6-hidroksimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-oks-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-acetamida</p>	<p>2-[4-(2-hidroksimetil-3-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-acetamida</p>	<p>2-[4-(3-hidroksi-2-hidroksimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-acetamida</p>
<p>172</p>	<p>173</p>	<p>174</p>

<p>2-[4-(4-hidroxi- 2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]-N- (5-hidroxi- 5,6,7,8- tetrahidro- naftalen-2-il)- acetamida</p>	<p>2-[4-(2-hidroxi- 6- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]-N- (5-hidroxi- 5,6,7,8- tetrahidro- naftalen-2-il)- acetamida</p>	<p>2-[4-(2- hidroximetil- 3-metoksi- fenilamino)- piperidin-1-il]-N- (4-fenoksi- etil)- acetamida</p>	<p>2-[4-(3-hidroxi- 2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]-N- (4-fenoksi- fenil)- acetamida</p>
			
<p>176</p>	<p>178</p>	<p>177</p>	<p>178</p>

5

10

15

20

25

30

35

40

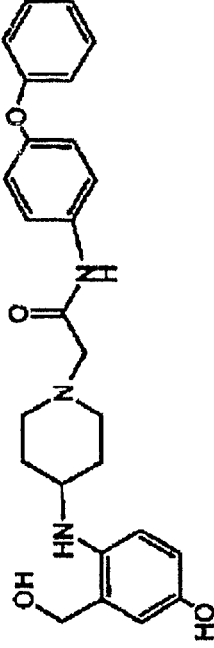
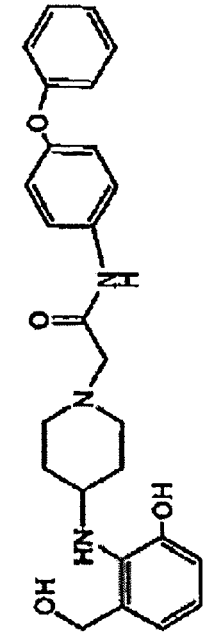
45

50

55

60

65

<p>2-[4-(4-hidroxi- 2- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]-N- (4-fenoksi- fenil)- acetamida</p>	<p>2-[4-(2-hidroxi- 6- hidroximetil- fenilamino)- piperidin-1-il]-N- (4-fenoksi- fenil)- acetamida</p>
	
<p>179</p>	<p>180</p>

ES 2 279 419 T3

Datos farmacológicos

(a)

5 Se ha determinado la unión de los compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos de la fórmula general (I) a los neuropéptidos Y₅ e Y₂ según los métodos descritos anteriormente. En las tablas 1 y 2 a continuación se indican algunos valores de Y₅.

TABLA 1

10

Compuesto según el ejemplo	Unión de IC50 (nm) al neuropéptido Y ₅
1a	50
2a	80,9
3a	36,3
5a	40,1

15

20

TABLA 2

25

Compuesto según el ejemplo	Unión al neuropéptido Y ₅ % de inhibición 10 ⁻⁶ M
5	86,2
7	82,3
9	80,4
11	73,9
13	81,5
14	88,9
15	93,2

30

35

40

45

50

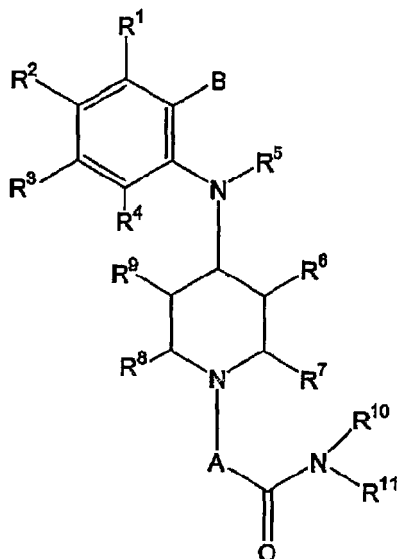
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de la fórmula general (I)



(I)

en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituído, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituído, un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituído, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituído y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituído, un resto nitro, ciano, $-OR^{12}$, $-OC(=O)R^{13}$, $-SR^{14}$, $-SOR^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NH-SO_2R^{14}$, $-SO_2NH_2$, $-NR^{15}R^{16}$ y $-O-P$,

R^5 representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituído, saturado o insaturado, lineal o ramificado, o un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído,

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituído, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, un resto ciano y un resto $-COOR^{17}$,

A representa un resto puente $-CHR^{18}-$ o $-CHR^{18}-CH_2-$,

B representa un radical alifático opcionalmente al menos monosustituído, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático opcionalmente al menos monosustituído, saturado o insaturado, un resto $COOR^{19}$, un resto $-(C=O)R^{20}$ o un resto $-CH_2OR^{23}$,

R^{10} representa hidrógeno, un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído, un radical cicloalifático opcionalmente al menos monosustituído, saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituído, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituído, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituído,

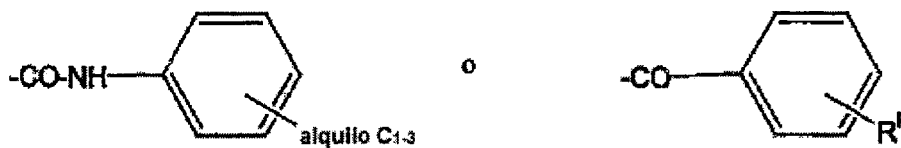
R^{11} representa un radical alifático, lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituído, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituído, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos op-

R²¹ representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

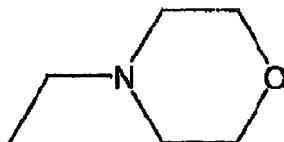
R²² representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R²³ representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, que puede comprender al menos un heteroátomo como miembro de la cadena, o un resto $-(C=O)R^{13}$,

P representa hidrógeno, un radical alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, $-PO(O\text{-alquilo } C_{1-4})$, $-CO(O\text{-alquilo } C_{1-5})$,



y R^P representa $-OCO\text{-alquilo } C_{1-3}$, $-CH_2\text{-N(alquilo } C_{1-4})_2$ o



opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato correspondiente, respectivamente.

2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque

R¹, R², R³, R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, un resto nitro, ciano, $-OR^{12}$, $-OC(=O)-R^{13}$, $-SR^{14}$, $-SOR^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $-NH-SO_2R^{14}$, $-SO_2NH_2$ y $-NR^{15}R^{16}$,

R⁵ representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, o un radical cicloalifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado,

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, un resto ciano y un resto $COOR^{17}$,

A representa un resto puente $-CHR^{18}-$ o $-CHR^{18}-CH_2-$,

B representa un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, un resto $COOR^{19}$, un resto $-(C=O)R^{20}$ o un resto $-CH_2OR^{23}$,

R¹⁰ representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido que puede enlazarse a través de un grupo alquileo opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

ES 2 279 419 T3

arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un resto $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$,

5 R^{21} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

10 R^{22} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

15 R^{23} representa hidrógeno, un radical alifático opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, que puede comprender al menos un heteroátomo como miembro de la cadena, o un resto $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13}$,

20 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastéromeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastéromeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato correspondiente, respectivamente

3 **Compuestos según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizados** porque R^1 , R^2 , R^3 , R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, un radical alifático C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C_{3-8} saturado o insaturado, opcionalmente
25 al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente
30 al menos monosustituido, un resto nitro, ciano, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{SR}^{14}$, $-\text{SOR}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ y $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$,

35 R^5 representa hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, o un radical cicloalifático C_{3-8} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado,

40 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C_{3-8} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, un resto ciano y un resto COOR^{17} ,

A representa un resto puente $-\text{CHR}^{18}-$ o $-\text{CHR}^{18}-\text{CH}_2-$,

45 B representa un radical alifático C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C_{3-8} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, un resto COOR^{19} , un resto COR^{20} o un resto $-\text{CH}_2\text{OR}^{23}$,

50 R^{10} representa hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C_{3-8} saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, o un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

55 R^{11} representa un radical alifático C_{1-6} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C_{3-8} saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o un radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido y/o
60 puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido, o bien

65 R^{10} y R^{11} junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, insaturado o aromático, opcionalmente al menos monosustituido, que puede contener al menos un heteroátomo adicional como miembro del anillo y/o puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

R^{12} representa hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} , lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un radical cicloalifático C_{3-8} saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido,

ES 2 279 419 T3

radical arilo o heteroarilo de 5 ó 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, que puede condensarse con un sistema de anillos mono o policíclicos opcionalmente al menos monosustituido,

5 R^{23} representa hidrógeno, un radical alifático C_{1-6} opcionalmente al menos monosustituido, saturado o insaturado, lineal o ramificado, que puede comprender al menos un heteroátomo como miembro de la cadena, o un resto $-(C=O)R^{13}$.

10 4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** porque R^1, R^2, R^3, R^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, un radical alifático C_{1-3} opcionalmente al menos monosustituido, saturado, lineal o ramificado, un radical cicloalifático C_5- o C_6- , saturado, opcionalmente al menos monosustituido, que contiene opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro del anillo, que puede enlazarse a través de un grupo alquileo C_1 o C_2 opcionalmente al menos monosustituido, un resto nitro, ciano, $-OR^{12}$, $-OC(=O)R^{13}$, $-SR^{14}$ y $-NR^{15}R^{16}$, que se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , ciclopentilo, ciclohexilo, nitro, ciano y $-OR^{12}$, que se seleccionan más preferiblemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, CH_3 , OH y OCH_3 .

5 5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** porque R^5 representa H o un radical alquilo C_{1-3} lineal o ramificado, preferiblemente H, CH_3 o CH_2CH_3 , más preferiblemente H.

20 6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque R^6, R^7, R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, un radical alquilo C_{1-3} lineal o ramificado, un resto ciano y un grupo $COOR^{17}$, preferiblemente del grupo que consiste en H, CH_3 , CH_2CH_3 y un resto ciano, más preferiblemente todos representan H.

25 7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizados** porque B representa un radical alquilo C_{1-3} opcionalmente al menos monosustituido, ramificado, un resto $COOR^{19}$, o un resto CH_2OR^{23} , preferiblemente un resto $COOR^{19}$, un resto CH_2OR^{23} o un radical alquilo C_{1-2} , más preferiblemente un resto $COOR^{19}$ o un resto CH_2OR^{23} .

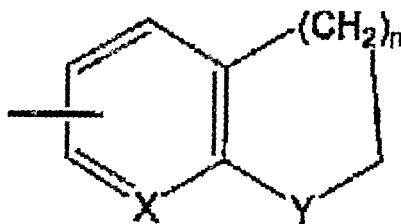
30 8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados** porque R^{10} representa hidrógeno o un radical alquilo C_{1-4} ramificado o lineal, más preferiblemente H.

35 9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizados** porque R^{11} se selecciona del grupo que consiste en un fenilo no sustituido, un fenilo opcionalmente al menos monosustituido con un con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado, un radical alcoxilo C_{1-4} lineal o ramificado, un radical perfluoroalquilo C_{1-4} lineal o ramificado, un radical perfluoroalcoxilo C_{1-4} lineal o ramificado, F, Cl, Br, ciclohexilo, fenilo, fenoxilo, feniltio, benzofilo, ciano, $-C(=O)$ alquilo C_{1-2} , $-C(=O)O$ alquilo C_{1-2} , carboxilo, $-C(H)(OH)(fenilo)$, $-C(H)(OH)(CH_3)$ y $-NR^A R^B$, en el que R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, un radical alquilo C_{1-4} , lineal o ramificado, $-CH_2-CH_2-OH$ y un radical fenilo no sustituido,

un radical tiazol no sustituido,

un grupo de la fórmula general (A),

45



50

55

(A),

60

en la que

n es 1 ó 2,

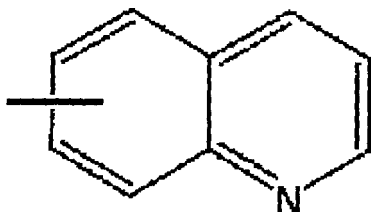
65

X representa CH o N,

Y representa CH₂, O, N-R^C, CH-OH o C(=O),

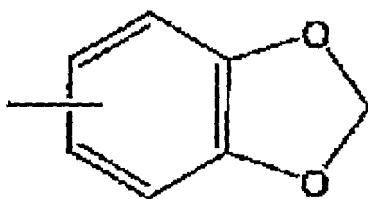
R^C es H o un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado,

5 un grupo de la fórmula (B),



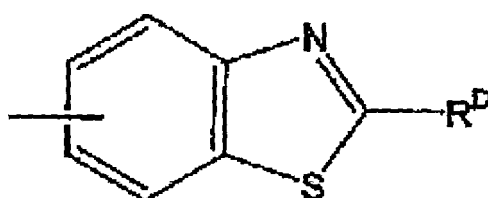
15
20 (B)

un grupo de la fórmula (C),



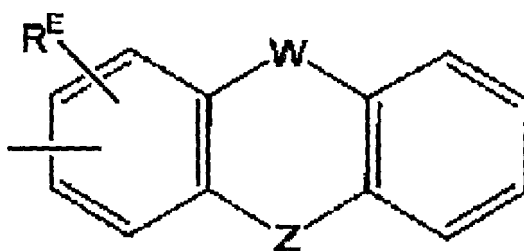
35 (C)

un grupo de la fórmula general (D),



50 (D)

en la que R_D es H o un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado y un grupo de la fórmula general (E),



65 (E)

ES 2 279 419 T3

en la que

R^E representa H, un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o un radical alcoxilo C₁₋₄ lineal o ramificado,

5 W representa un enlace entre los dos anillos aromáticos, CH₂, CH-OH o C(=O),

Z representa CH₂, O, S, CH-OH, C(=O) o N-R^F en la que R^F representa H o un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado.

10 10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados** porque R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo puente de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 6 miembros saturado, que es al menos monosustituido con un radical metilo y/o condensado con un radical fenilo o ciclohexilo no sustituido o al menos monosustituido, siendo dicho radical fenilo o ciclohexilo preferiblemente al menos monosustituido con F y/o OCH₃.

15 11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizados** porque R¹² representa H, un radical alquilo C₁₋₄, ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H, CH₃, C₂H₅ o fenilo, más preferiblemente H o CH₃.

20 12. Compuestos una según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizados** porque R¹³ representa H, un radical alquilo C₁₋₄, ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H, CH₃, C₂H₅ o fenilo.

13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizados** porque R¹⁴ representa H, un radical alquilo C₁₋₄, ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H, CH₃, C₂H₅ o fenilo.

25 14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizados** porque R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, un radical alquilo C₁₋₄, ciclohexilo y un radical fenilo, que se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en H, CH₃, C₂H₅ y fenilo.

30 15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizados** porque R¹⁷ representa H, un radical alquilo C₁₋₄, ciclohexilo o un radical fenilo, preferiblemente H, CH₃, C₂H₅ o fenilo.

16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizados** porque R¹⁸ representa H, un radical alquilo C₁₋₄, o un radical fenilo, preferiblemente H, CH₃ o fenilo.

35 17. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, **caracterizados** porque R¹⁹ representa H, o un radical alquilo C₁₋₄ ramificado o lineal, preferiblemente H o un radical alquilo C₁₋₂.

40 18. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, **caracterizados** porque R²⁰ representa H, un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o un resto NR²¹R²², preferiblemente H, un radical alquilo C₁₋₂ o un resto NR²¹R²².

19. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, **caracterizados** porque R²¹ representa H o un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, preferiblemente H o un radical alquilo C₁₋₂.

45 20. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, **caracterizados** porque R²² representa H o un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, preferiblemente H o un radical alquilo C₁₋₂.

21. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, **caracterizados** porque R²³ representa H o un radical alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, preferiblemente H o un radical alquilo C₁₋₂, más preferente H.

50 22. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, **caracterizados** porque

R¹, R², R³, R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, OH, CH₃ y OCH₃,

55 R⁵ representa hidrógeno,

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ representan todos H,

60 A representa -CH₂-,

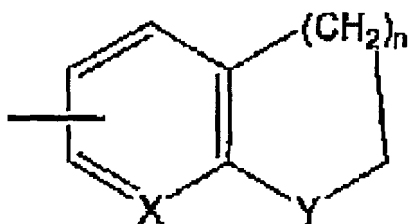
B representa un grupo -CH₂-OH o -(C=O)-O-CH₃,

R¹⁰ representa hidrógeno,

65 R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo no sustituido, fenilo que es opcionalmente al menos monosustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en ciclohexilo, fenilo, fenoxilo, benzoílo, -C(=O)-alquilo C₁₋₂, -C(H)(OH)(fenilo) y -C(H)(OH)(CH₃),

un grupo de la fórmula general (A)

5



10

15

(A),

20 en la que

n es 1 ó 2,

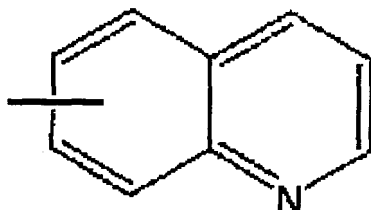
X representa CH,

25

Y representa CH-OH o C(=O),

un grupo de la fórmula (B),

30



35

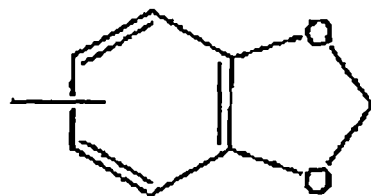
40

(B)

45

un grupo de la fórmula (C),

50



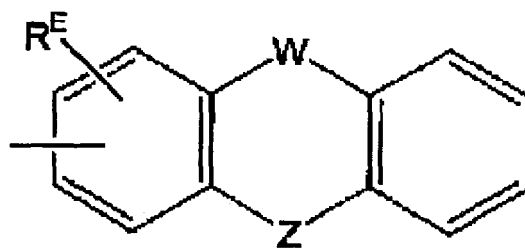
55

60

(C)

65

y un grupo de la fórmula general (E),



15

(E)

en la que

20 R^E representa H, un radical alquilo C_{1-4} ramificado o lineal, o un radical alcoxilo C_{1-4} ramificado o lineal,

Z representa CH_2 , O, S, $CH-OH$, $C(=O)$ o $N-R^F$ en el que R^F representa H o un radical alquilo C_{1-4} ramificado o lineal

25 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o solvato correspondiente, respectivamente.

30

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 279 419 T3

23. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 22 que se seleccionan del grupo que consiste en:

5	Nº	
	1	2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-3-il-acetamida
	2	2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-5-il-acetamida
10	3	2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-6-il-acetamida
	4	2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-8-il-acetamida
15	5	2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-3-il-acetamida
	6	2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-5-il-acetamida
	7	2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-6-il-acetamida
20	8	2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-8-il-acetamida
	9	2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-3-il-acetamida
	10	2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-5-il-acetamida
25	11	2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-6-il-acetamida
	12	2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-8-il-acetamida
30	13	N-(4-benzoil-fenil)-2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	14	N-(4-benzoil-fenil)-2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
35	15	N-(4-benzoil-fenil)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
40	16	N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	17	N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
45	18	Clorhidrato de N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
50	19	2-[4-(4-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-3-il-acetamida
	20	2-[4-(4-fluoro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-3-il-acetamida
	21	2-[4-(3-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-3-il-acetamida
55	22	2-[4-(4-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-5-il-acetamida
	23	2-[4-(4-fluoro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-5-il-acetamida
60	24	2-[4-(3-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-5-il-acetamida

65

ES 2 279 419 T3

5	25	2-[4-(4-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-6-il-acetamida
	26	2-[4-(4-fluoro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-6-il-acetamida
	27	2-[4-(3-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-6-il-acetamida
	28	2-[4-(2-hidroximetil-6-metoxi-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-6-il-acetamida
10	29	2-[4-(4,5-difluoro-2-hidrooximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-6-il-acetamida
	30	2-[4-(4-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-8-il-acetamida
15	31	2-[4-(4-fluoro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-8-il-acetamida
	32	2-[4-(3-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-8-il-acetamida
20	33	N-(4-benzoil-fenil)-2-[4-(4-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	34	N-(4-benzoil-fenil)-2-[4-(4-fluoro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
25	35	N-(4-benzoil-fenil)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metoxi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	36	N-(4-benzoil-fenil)-2-[4-(3-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
30	37	2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-acetamida
	38	2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-acetamida
40	39	2-[4-(4-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-acetamida
45	40	2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-acetamida
	41	2-[4-(4-fluoro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-acetamida
50	42	2-[4-(2-hidroximetil-6-metoxi-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-acetamida
55	43	2-[4-(3-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-acetamida
60	44	2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida
65	45	2-[4-(4-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida

ES 2 279 419 T3

5	46	2-[4-(4-fluoro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida
	47	2-[4-(2-hidroximetil-6-metoxi-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida
10	48	2-[4-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida
15	49	2-[4-(3-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida
20	50	N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
25	51	2-[4-(4-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-acetamida
	52	2-[4-(4-fluoro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-acetamida
30	53	N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metoxi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
35	54	2-[4-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-acetamida
40	55	2-[4-(3-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-acetamida
	56	N-(3-acetil-fenil)-2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	57	N-(3-acetil-fenil)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
45	58	N-(3-acetil-fenil)-2-[4-(4-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	59	N-(3-acetil-fenil)-2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
50	60	N-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	61	N-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
55	62	2-[4-(4-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-acetamida
60	63	N-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	64	N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[4-(4-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
65	65	N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[4-(4-fluoro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-

ES 2 279 419 T3

	acetamida
5	66 N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[4-(2-idroxiimetil-6-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
10	67 N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[4-(4,5-difluoro-2-idroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
15	68 N-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-[4-(3-cloro-2-idroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	69 N-(4-acetil-fenil)-2-[4-(2-idroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	70 N-(4-acetil-fenil)-2-[4-(2-idroxiimetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
20	71 N-(4-acetil-fenil)-2-[4-(4-cloro-2-idroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	72 N-(4-acetil-fenil)-2-[4-(2-idroxiimetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	73 N-(4-acetil-fenil)-2-[4-(4-fluoro-2-idroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
25	74 N-(4-acetil-fenil)-2-[4-(2-idroxiimetil-6-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	75 N-(4-acetil-fenil)-2-[4-(3-cloro-2-idroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
30	76 N-[4-(1-idroxi-etil)-fenil]-2-[4-(2-idroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	77 N-[4-(1-idroxi-etil)-fenil]-2-[4-(2-idroxiimetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
35	78 2-[4-(4-cloro-2-idroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-[4-(1-idroxi-etil)-fenil]-acetamida
40	79 N-[4-(1-idroxi-etil)-fenil]-2-[4-(2-idroxiimetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	80 2-[4-(4-fluoro-2-idroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-[4-(1-idroxi-etil)-fenil]-acetamida
45	81 N-[4-(1-idroxi-etil)-fenil]-2-[4-(2-idroxiimetil-6-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
50	82 2-[4-(3-cloro-2-idroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-[4-(1-idroxi-etil)-fenil]-acetamida
55	83 N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-idroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
60	84 2-[4-(4-cloro-2-idroxiimetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-acetamida
65	85 N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-idroxiimetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida

ES 2 279 419 T3

86	N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(4-fluoro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
87	N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
88	2-[4-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-acetamida
89	2-[4-(3-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-acetamida
90	2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-metil-9H-carbazol-3-il)-acetamida
91	2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-metil-9H-carbazol-3-il)-acetamida
92	2-[4-(4-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-metil-9H-carbazol-3-il)-acetamida
93	2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-metil-9H-carbazol-3-il)-acetamida
94	2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida
95	2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida
96	2-[4-(4-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida
97	2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida
98	2-[4-(4-fluoro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida
99	2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida
100	2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida
101	2-[4-(4-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida
102	2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida

ES 2 279 419 T3

5	103	2-[4-(4-fluoro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida
	104	2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida
10	105	2-[4-(4-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida
15	106	2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida
	107	N-(1-hidroxi-indan-5-il)-2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
20	108	N-(1-hidroxi-indan-5-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	109	2-[4-(4-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-[1-hidroxi-indan-5-il]-acetamida
25	110	N-(1-hidroxi-indan-5-il)-2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
30	111	2-[4-(4-bromo-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-acetamida
35	112	2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)-acetamida
40	113	2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)-acetamida
45	114	N-dibenzofuran-2-il-2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	115	N-dibenzofuran-2-il-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
50	116	2-[4-(2-hidroximetil-6-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-3-il-acetamida
	117	2-[4-(4,5-difluoro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-3-il-acetamida
55	118	N-(9-hidroxi-9H-fluoren-2-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
60	119	N-(9-hidroxi-9H-fluoren-2-il)-2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	120	2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(4-fenoksi-fenil)-acetamida
65	121	2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(4-fenoksi-fenil)-acetamida

ES 2 279 419 T3

5	122	2-[4-(4-cloro-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(4-fenoxi-fenil)-acetamida
	123	2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(4-fenoxi-fenil)-acetamida
	124	N-(4-ciclohexil-fenil)-2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	125	2-[4-(2-hidroximetil-3-metoxi-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-3-il-acetamida
10	126	2-[4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-3-il-acetamida
	127	2-[4-(4-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-3-il-acetamida
	128	2-[4-(2-hidroxi-6-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-3-il-acetamida
15	129	2-[4-(2-hidroximetil-3-metoxi-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-6-il-acetamida
	130	2-[4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-6-il-acetamida
20	131	2-[4-(4-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-6-il-acetamida
	132	2-[4-(2-hidroxi-6-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-quinolin-6-il-acetamida
25	133	N-(4-benzoil-fenil)-2-[4-(2-hidroximetil-3-metoxi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	134	N-(4-benzoil-fenil)-2-[4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
30	135	N-(4-benzoil-fenil)-2-[4-(4-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	136	N-(4-benzoil-fenil)-2-[4-(2-hidroxi-6-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
35	137	2-[4-(2-hidroximetil-3-metoxi-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-acetamida
40	138	2-[4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-acetamida
45	139	2-[4-(4-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-acetamida
50	140	2-[4-(2-hidroxi-6-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenil]-acetamida
55	141	2-[4-(2-hidroximetil-3-metoxi-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida
	142	2-[4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida
60	143	2-[4-(4-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida
65	144	2-[4-(2-hidroxi-6-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-

ES 2 279 419 T3

	acetamida
5	145 N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-3-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
10	146 N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
15	147 N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(4-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
20	148 N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroxi-6-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
25	149 N-(3-acetil-fenil)-2-[4-(2-hidroximetil-3-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
30	150 N-(3-acetil-fenil)-2-[4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
35	151 N-(3-acetil-fenil)-2-[4-(4-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
40	152 N-(3-acetil-fenil)-2-[4-(2-hidroxi-6-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
45	153 N-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2-[4-(2-hidroximetil-3-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
50	154 N-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2-[4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
55	155 N-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2-[4-(4-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
60	156 N-[3-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2-[4-(2-hidroxi-6-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
65	157 N-(4-acetil-fenil)-2-[4-(2-hidroximetil-3-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	158 N-(4-acetil-fenil)-2-[4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	159 N-(4-acetil-fenil)-2-[4-(4-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	160 N-(4-acetil-fenil)-2-[4-(2-hidroxi-6-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
	161 N-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2-[4-(2-hidroximetil-3-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida

ES 2 279 419 T3

	acetamida
5	162 N-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2-[4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
10	163 N-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2-[4-(4-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
15	164 N-[4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-2-[4-(2-hidroxi-6-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
20	165 N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-3-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
25	166 N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
30	167 N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(4-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
35	168 N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-hidroxi-6-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida
40	169 2-[4-(2-hidroximetil-3-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida
45	170 2-[4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida
50	171 2-[4-(4-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida
55	172 2-[4-(2-hidroxi-6-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida
60	173 2-[4-(2-hidroximetil-3-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida
65	174 2-[4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida
	175 2-[4-(4-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida
	176 2-[4-(2-hidroxi-6-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(5-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida
	177 2-[4-(2-hidroximetil-3-metoksi-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(4-fenoksi-fenil)-acetamida
	178 2-[4-(3-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(4-fenoksi-fenil)-

	acetamida
179	2-[4-(4-hidroxi-2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(4-fenoxi-fenil)-acetamida
180	2-[4-(2-hidroxi-6-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(4-fenoxi-fenil)-acetamida

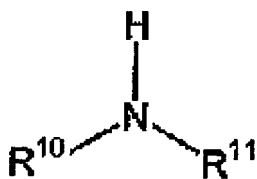
opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o solvato correspondiente, respectivamente.

24. Compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 23 que se seleccionan del grupo que consiste en:

- [1] N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-il]acetamida;
- [2] 2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida;
- [3] 2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida;
- [4] N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida;
- [5] N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-hidroximetil-6-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-acetamida;
- [6] éster metílico del ácido 2-{1-[(9-oxo-9H-fluoren-3-il)carbamoyl]-metil}-piperidin-4-ilamino)benzoico y
- [7] 2-[4-(2-hidroximetil-4-metil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-fenil-acetamida,
- [8] 2-[4-(2-hidroximetil-fenilamino)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida,

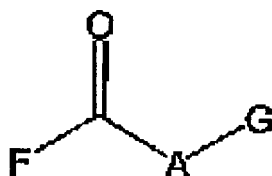
opcionalmente en forma de una sal, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, más preferiblemente en forma de una sal de adición ácida fisiológicamente aceptable, lo más preferiblemente una sal clorhidrato, o un solvato correspondiente.

25. Proceso para la preparación de los compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos según las reivindicaciones 1 a 24, **caracterizado** porque al menos un compuesto de la fórmula general (II),



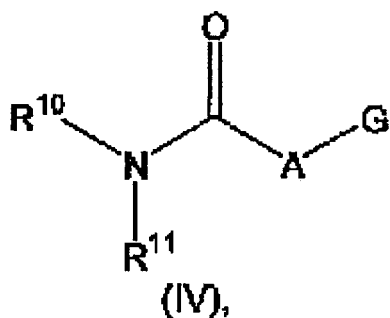
(II)

en la que R¹⁰ y R¹¹ tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 24 se hace reaccionar con al menos un compuesto de la fórmula general (III),

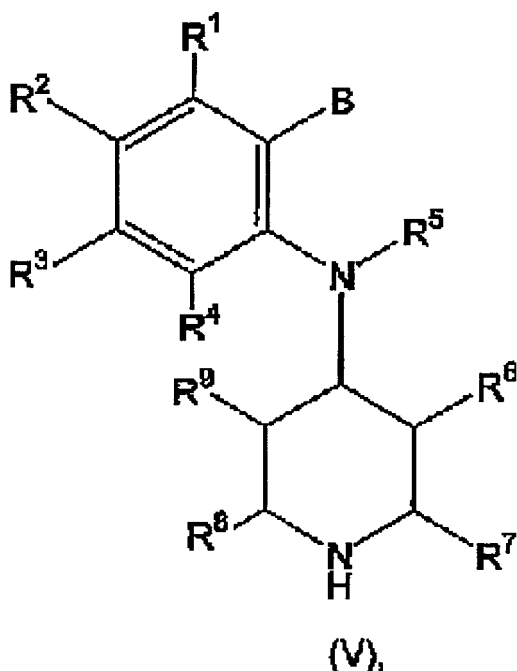


(III)

en la que A tiene el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 24, F representa halógeno, hidroxilo o un grupo O-acilo y G representa halógeno, preferiblemente cloro, en un medio de reacción adecuado y preferiblemente en presencia de al menos una base y/o al menos opcionalmente un agente auxiliar, haciendo reaccionar el compuesto que se obtiene así de la fórmula general (IV)

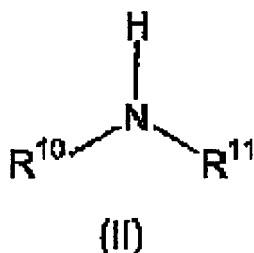


en la que A, G, R¹⁰ y R¹¹ tienen el significado que se define anteriormente, con al menos un compuesto piperidínico de la fórmula general (V) y/o una sal, preferiblemente un clorhidrato del mismo,

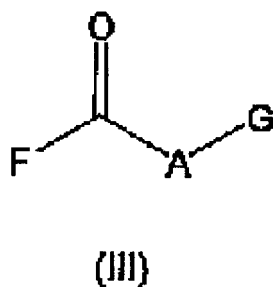


en la que R¹ a R⁹ tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 24, en un medio de reacción adecuado, opcionalmente en presencia de al menos una base y/o al menos un agente auxiliar.

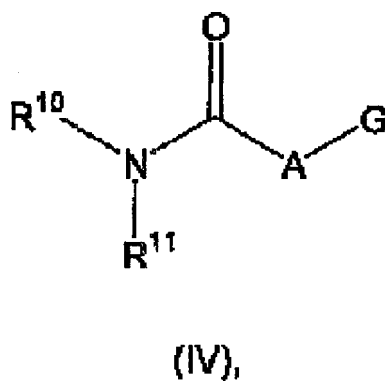
26. Proceso para la preparación de los compuestos piperidínicos 1,4-disustituídos de la fórmula general (I), según una o más de las reivindicaciones 1 a 24, en la que R¹-R²³ y A tienen el significado que se indica anteriormente y B representa un radical alifático sustituido o un resto -CH₂OR²³, según el que al menos un compuesto de la fórmula general (II)



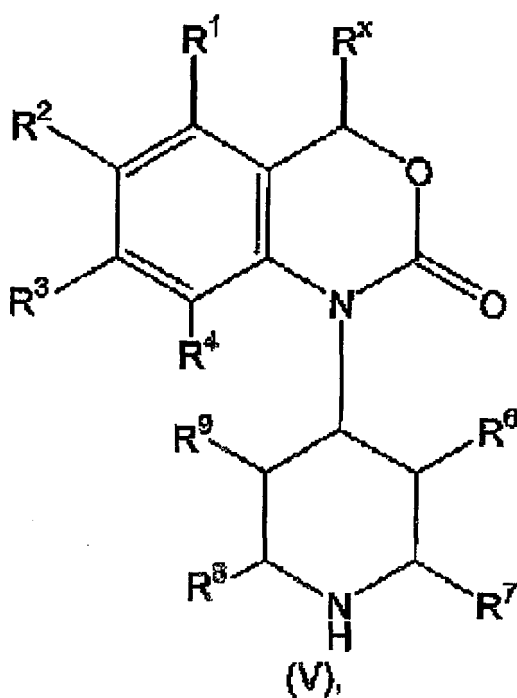
en la que R¹⁰ y R¹¹ tienen el significado según una o más de las reivindicaciones 1 a 24 se hace reaccionar con al menos un compuesto de la fórmula general (III),



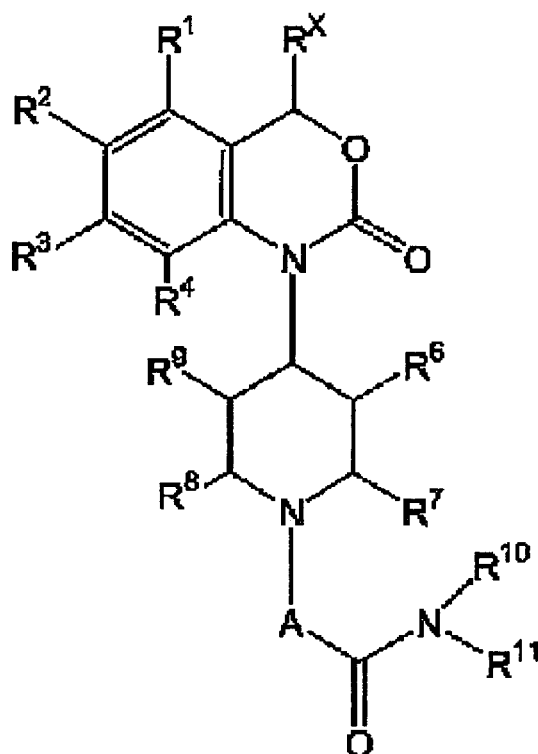
en la que A tiene el significado que se indica anteriormente, F representa halógeno, hidroxilo o un grupo O-acilo y G representa halógeno, preferiblemente cloro, en un medio de reacción adecuado y preferiblemente en presencia de al menos una base y/o al menos un agente auxiliar, haciendo reaccionar el compuesto que se obtiene así de la fórmula general (IV)



en la que A, G, R¹⁰ y R¹¹ tienen el significado que se define anteriormente, con al menos un compuesto piperidínico de la fórmula general (V) y/o una sal, preferiblemente un clorhidrato del mismo,



en la que R^1 a R^9 tienen el significado según se define anteriormente y R^X representa un sustituyente cualquiera que incluye hidrógeno, preferiblemente hidrógeno, en un medio de reacción adecuado, opcionalmente en presencia de al menos una base y/o al menos un agente auxiliar, para obtener un compuesto de la fórmula general (VI),



(VI),

que se hace reaccionar con una base, preferiblemente en un medio de reacción adecuado, más preferiblemente en una mezcla de agua y etanol, para obtener un compuesto de la fórmula general (I), en la que R^1 - R^4 y R^6 - R^9 y A tienen el significado que se define anteriormente, R^5 representa H y B representa un radical alifático sustituido o un resto $-CH_2OR^{23}$.

27. Proceso para la preparación de una sal fisiológicamente aceptable de los compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos según las reivindicaciones 1 a 24, **caracterizado** porque al menos un compuesto de la fórmula general (I) que tiene al menos un grupo básico se hace reaccionar con al menos un ácido, preferiblemente un ácido inorgánico u orgánico, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado.

28. Proceso para la preparación de una sal fisiológicamente aceptable de los compuestos piperidínicos 1,4-disustituidos según las reivindicaciones 1 a 24, **caracterizado** porque al menos un compuesto de la fórmula general (I) que tiene al menos un grupo ácido se hace reaccionar con al menos una base, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado.

29. Medicamento que comprende al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereómeros, su racemato o en forma de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable el mismo, o un solvato, respectivamente, y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

30. Medicamento según la reivindicación 29 para la regulación de los receptores del neuropéptido Y, preferiblemente del receptor del neuropéptido Y 5 (NPY5), para la mejora de la cognición, para la regulación del apetito, para la regulación del peso corporal, para la regulación de la ingestión alimenticia, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos alimenticios, como obesidad, anorexia, caquexia, bulimia o diabetes de tipo II, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso periférico, trastornos del sistema nervioso central, diabetes, artritis, epilepsia, ansiedad, depresión, trastornos cognitivos, preferiblemente trastornos de la memoria, enfermedades cardiovasculares, dolor, síndrome hipertensivo, enfermedades inflamatorias o enfermedades inmunológicas, para la profilaxis y/o el tratamiento de ataques de pánico, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos bipolares.

ES 2 279 419 T3

31. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la regulación de los receptores del neuropéptido Y, preferiblemente del receptor del neuropéptido Y 5 (NPY5).

32. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades que están al menos parcialmente mediadas por receptores del neuropéptido Y, preferiblemente por receptores del neuropéptido Y 5 (NPY5).

33. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la regulación del apetito.

34. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la regulación del peso corporal.

35. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una de sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la regulación de la ingestión alimenticia (ingesta de alimentos), preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de la ingestión alimenticia.

36. Uso según la reivindicación 35 para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad.

37. Uso según la reivindicación 35 para la profilaxis y/o el tratamiento de la anorexia.

38. Uso según la reivindicación 35 para la profilaxis y/o el tratamiento de la caquexia.

39. Uso según la reivindicación 35 para la profilaxis y/o el tratamiento de la bulimia.

40. Uso según la reivindicación 35 para la profilaxis y/o el tratamiento de la diabetes tipo (II).

41. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso periférico.

42. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

43. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de la artritis.

44. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de la epilepsia.

45. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una

ES 2 279 419 T3

sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de la ansiedad.

5 46. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de la depresión.

10 47. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos cognitivos, preferiblemente trastornos de la memoria.

15 48. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

20 49. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del dolor.

25 50. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome hipertensivo.

30 51. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

35 52. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades inmunológicas.

40 53. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de ataques de pánico.

45 54. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos bipolares.

50 55. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la diabetes.

55 56. Uso de al menos un compuesto piperidínico 1,4-disustituido según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, en cualquier relación de mezcla, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, o un solvato, respectivamente, para la fabricación de un medicamento para la mejora de la cognición.