

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-038711-00000-0000

Fecha: 2011-03-30 10:51:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 131

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

Q.P

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION PCT

11-38711

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO DERIVADO DE 7-PIPERIDINOALQUIL-3,
4-DIHIIDROQUINOLONA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO Tokio, Japón.

74. APODERADO GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA

22. BOGOTÁ, D. C.,

PA
03/09/2011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-038711-00000-0000

Fecha: 2011-03-30 10:51:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYH Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 131

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE

Nombre: **TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**
 24-1, Takada-3-chome, Toshima-ku,
 Dirección: **Tokio, Japón.**
 Nacionalidad o Domicilio: **TOKIO, JAPÓN**
 Lugar de Constitución: **JAPÓN**
 Teléfono: Fax:
 E-mail:

IDENTIFICACIÓN

☐ C.C.☐ NIT☐ C.E.☐ Otro

Cual

Número

③

REPRESENTANTE O
APODERADO

Nombre: **GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA**
 Dirección: **Calle 17 No. 8 - 49 Torre A,**
Oficina 408 Bogotá, Colombia
 Teléfono: **2432835** Fax: **2848489**
 E-mail: **hernandonannetti@gmail.com**

IDENTIFICACIÓN

☒ C.C.☐ NIT☐ C.E.☐ Otro

Cual

Número

19.397.479

TP 38.422 C.S.J.

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Dolegadura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder):

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **ANEXO A**
 Dirección: **ANEXO B**
 Nacionalidad o Domicilio: **ANEXO C**

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT /JP2009/067441 Fecha 2009-09-30Publicación Internacional No. WO2010/038901 Fecha 2010-04-08

⑥

Título (54)

⑦

Clasificación internacional (51)

⑧

Prioridad

☒ SI ☐ NO

(33) País de Origen

JAPÓN

(32) Fecha

2008-10-02

(31) Número de Solicitud

2008-257072

⑨

Comprobante de pago No.

11 - 0027629

Fecha

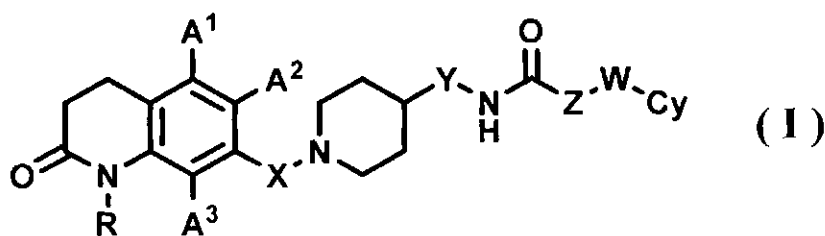
2011-03-28

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros - **Reporte de Búsqueda Internacional.**

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE GERMANA CUBILLOS MENDOZA

FIRMA

C.C. 19.397.479

TP 38.422 C.S.J.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

ANEXO A
NOMBRE DE LOS INVENTORES

Inventor (es)

- 1. Kosuke KANUMA**
- 2. Naoki MIYAKOSHI**
- 3. Madoka KAWAMURA**
- 4. Tsuyoshi SHIBATA**

ANEXO B
DIRECCION DE LOS INVENTORES

1. 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokio, Japón.
2. 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokio, Japón.
3. 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokio, Japón.
4. 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokio, Japón.

ANEXO C
DOMICILIO DE LOS INVENTORES

- 1. Tokio, Japón.
- 2. Tokio, Japón.
- 3. Tokio, Japón.
- 4. Tokio, Japón.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0027629

Bogotá D.C., Marzo 28 de 2011 - 12:56:57

RECIBIDO DE : FERNANDO NANNETTI MARQUEZ

CC 19.355.927

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	395842646	28/03/2011	1.056.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-038711-00000-0000

Fecha: 2011-03-30 10:51:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 131

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 28 de 2011 - 12:56:58

(INSTRUCTIONS) This document should be used when it is desired that the letter patent issue in the name of an assignee, and it must be executed by both parties. Both signatures should be attested by a Notary Public and the document subsequently Apostilled



Power with Assignment

(PATENTS)

The undersigned(inventors)

Please see the Attached Sheet

appoints Germán Alonso Cubillos Mendoza of Calle No. 8-49 Torre A, Oficina 408, Bogotá, Colombia as attorney with special and sufficient powers to apply for and to obtain from the competent National offices and authorities of COLOMBIA Letters Patent for "7-PIPERIDINOALKYL-3, 4-DIHYDROQUINOLONE DERIVATIVE"

to be issued in the name of

TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD., organized under the laws of Japan, of 24-1, Takada-3-chome, Toshima-ku, Tokyo, Japan,

to whom assignment has been made of all right and title to the said invention for the territory of COLOMBIA aforesaid, without any restriction whatsoever, the consideration for the said assignment being the sum of (amount of consideration if any)

receipt whereof is hereby acknowledged. The assignee also signs these presents in token of acceptance of the said attorneys to take the necessary steps before the said offices and authorities for the purposes above stated; to make petitions, declarations and claims; to draw and sign specifications, amendments and appeals; to pay all fees and installments and to make all payments required by law and withdraw the same if necessary; to receive all documents and securities giving proper receipts therefore; to desist and to receive; to fulfill all other requisites and, finally, to use all means which said attorneys shall deem proper for safeguard of the interests of the constituent, who hereby ratifies and confirms all and whatsoever the said attorneys shall lawfully do by virtue of these presents, with full powers of substitution and revocation.

Given and signed at

Dated this

SIGNATURE(S) OF ASSIGNOR(S)

Please see the Attached Sheet

SIGNATURE(S) OF ASSIGNEE(S)

Date: February 21, 2011

Place: Tokyo, Japan

TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

Akira UEHARA,
President

Poder con Cesión

(PATENTES)

El abajo firmante(inventores)

favor ver la hoja anexa nombra

por el presente a Germán Alonso Cubillos Mendoza, de Calle No. 8-49 Torre A, Oficina 408, Bogotá, Colombia como apoderado con poder especial suficiente para solicitar y obtener de las oficinas y autoridades nacionales de COLOMBIA la patente de invención por

"DERIVADO DE 7-PIPERIDINOALQUIL-3, 4-DIHIDRIQUINOLONA".

cuyo título deberá extenderse a nombre de

TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. organizada bajo las leyes de Japón

de 24-1, Takada-3-chome, Toshima-ku, Tokio, Japón.

a quien ha cedido todos sus derechos a la invención arriba citada en cuanto se refiere al territorio de COLOMBIA sin restricción de ninguna clase, mediante el precio de (poner el valor si hay alguno)

que declara haber recibido. El cesionario firma también el presente en prueba de aceptación de la cesión y autoriza al expresado apoderado para dar ante dichas oficinas y autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones y reclamos; formular y firmar descripciones, enmiendas y apelaciones; pagar todos los impuestos y cuotas y efectuar toda clase de pagos determinados por la ley y retirar los mismos si fuera necesario; recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo; desistir y percibir; llenar cualesquier otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyere conducentes al resguardo de los intereses del mandante, el que ratifica y confirma por el presente todo cuanto hiciere legalmente dicho apoderado en virtud del presente poder, con plena facultad de sustitución y revocación.

Dado y firmado en

Fecha

FIRMAS DE LOS CEDENTES

Por favor ver la hoja anexa

FIRMAS DE LOS CESIONARIOS

Fecha: Febrero 21, 2011

Lugar: Tokio, Japón.

TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

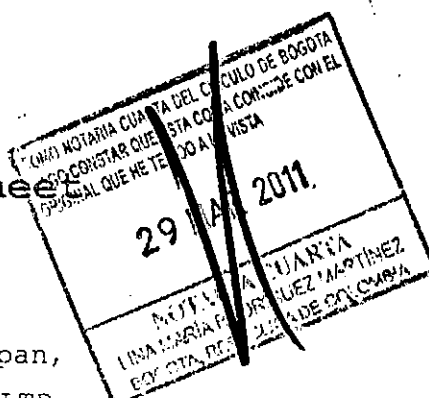
Akira UEHARA,
Presidente

116347 21007
P 762 7



V5349-22(CC)
8767 8

Attached Sheet



- 1) Kosuke KANUMA, a national of Japan,
c/o TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo, Japan

- 2) Naoki MIYAKOSHI, a national of Japan,
c/o TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo, Japan

- 3) Madoka KAWAMURA, a national of Japan,
c/o TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo, Japan

- 4) Tsuyoshi SHIBATA, a national of Japan,
c/o TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo, Japan

Place: Tokyo, Japan

Date: February 21, 2011

Kosuke Kanuma

Kosuke KANUMA

Naoki Miyakoshi

Naoki MIYAKOSHI

Madoka Kawamura

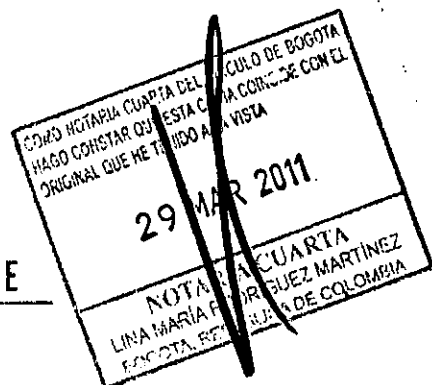
Madoka KAWAMURA

Tsuyoshi Shibata

Tsuyoshi SHIBATA

Registration No. 327 of 2011

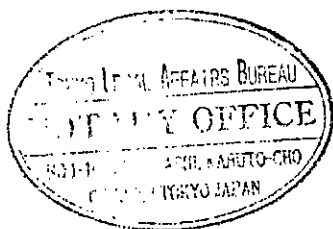
NOTARIAL CERTIFICATE



This is to certify that Katsuhisa MEREN
an attorney-in-fact of Akira UEHARA, President of
TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
declared in my very presence that said Akira UEHARA
had signed to the attached document and so the signature
was true and genuine.

Dated this 1st day of March , 2011 .

Hiromi Nagai
Hiromi Nagai

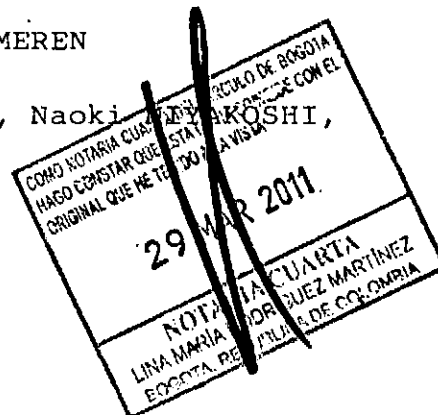


Notary, attached to
The Tokyo Legal Affairs Bureau.
No. 1-10, Nihombashi, Kabuto-cho,
Chuo-ku, Tokyo, Japan.

Registration No. 327 of 2011

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Katsuhisa MEREN
an attorney-in-fact of Kosuke KANUMA, Naoki
Madoka KAWAMURA and Tsuyoshi SHIBATA



declared in my very presence that said Kosuke KANUMA,
Naoki MIYAKOSHI, Madoka KAWAMURA and Tsuyoshi SHIBATA

had signed to the attached document and so the signatures
were ~~was~~ true and genuine.



Dated this 1st day of March, 2011.



Hiromi Nagai



Hiromi Nagai

Notary, attached to
The Tokyo Legal Affairs Bureau.
No. 1-10, Nihombashi, Kabuto-cho,
Chuo-ku, Tokyo, Japan.

囑託人 大正製薬株式会社 代表取締役 上原 明、鹿沼幸祐、宮腰直樹、川村 円
及び柴田 剛は、別添文書における署名が自己のものに相違ない旨、それぞれ
代理人目連勝久 を通じ、本公証人に対し自認した。

よって、これを認証する。

平成 2 3 年 3 月 1 日、本公証人役場において

東京都中央区日本橋兜町 1 番 10 号

東京法務局 所 属

公 証 人
Notary

長井 博美
Hiromi Nagai
Hiromi Nagai

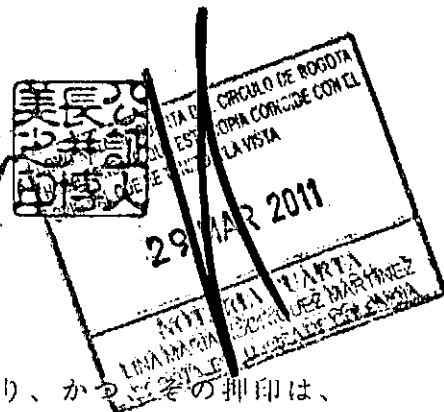
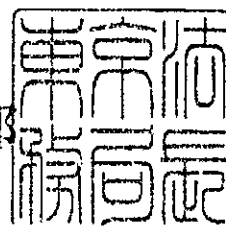
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成 2 3 年 3 月 1 日

東京法務局長

山 舖 弥 一 郎



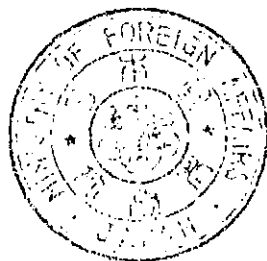
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by Hiromi Nagai
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of Hiromi Nagai, Notary

Certified

5. at Tokyo
6. March 1, 2011
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 11-Nº 003120
9. Seal/stamp:
10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

DERIVADO DE 7-PIPERIDINOALQUIL-3,4-DIHIIDROQUINOLONA

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene un efecto antagonista receptor de hormona para concentración de melanina, una sal farmacéutica aceptable o
5 un hidrato del mismo.

TÉCNICA PREVIA

Los desórdenes de depresión y ansiedad constituyen enfermedades siquiátricas principales. Se considera que la frecuencia en la vida de desórdenes de
10 depresión y ansiedad ha ido creciendo uniformemente en los últimos años. Hasta la fecha, antidepresivos tricíclicos (TCA = tricyclic antidepressants), inhibidores de reabsorción o recaptación de serotonina selectivos (SSRI = selective serotonin reuptake inhibitors), inhibidores de recaptación de
15 serotonina y noradrenalina (SNRI = serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors) y semejantes, con base en la hipótesis de monoamina se han desarrollado como antidepresivos. Las benzodiazepinas con base en el mecanismo de ácido γ aminobutírico (GABA = γ aminobutyric acid) se
20 han utilizado como ansiolíticos. En últimos años, los SSRI y SNRI se ha demostrado que también son efectivos para desórdenes de ansiedad tales como desorden pánico y desorden obsesivo-compulsivo para los cuales no son efectivas las benzodiazepinas, y también son tratamientos de primera línea

para desórdenes de ansiedad. Sin embargo, SSRI y SNRI no son efectivos en pacientes con depresión refractaria a tratamiento y requieren tomarse por varias semanas para el inicio de efectos antidepresivos y ansiolíticos, por ejemplo
5 en forma desventajosa. De acuerdo con esto, es conveniente desarrollar un antidepresivo y ansiolítico con base en un mecanismo de acción diferente de un fármaco existente.

La hormona para concentración de melanina (MCH = Melanin-Concentrating Hormone), un neuropéptido, que consiste
10 de 19 aminoácidos se biosintetiza y distribuye ampliamente en el sistema límbico y semejantes en el cerebro. El receptor de hormona de concentración de melanina-1 (MCH1R) y el receptor de hormona de concentración de melanina-2 (MCH2R) ya se han conocido como dos sub-tipos de receptor MCH. MCH2R no
15 se expresa en roedores y sus funciones fisiológicas aún no se han elucidado; sin embargo, se ha elucidado que MCH1R está profundamente asociado con comportamiento de alimentación y metabolismo de energía. Más específicamente, hay un reporte de que aumenta la ingesta de alimentos al inyectar la MCH a
20 una rata. Hay otro reporte de que una disminución de peso corporal y un aumento de metabolismo se observan en ratones modificados con gen defectuoso en MCH (ver DOCUMENTO 1, QUE NO ES PATENTE). De acuerdo con esto, un antagonista MCH1R posiblemente puede emplearse como un fármaco profiláctico o
25 terapéutico para obesidad, desorden de alimentación, desorden

de apetito, hiperfagia, bulimia, cibofobia, etc.

Por otra parte, se reporta que MCH1R también está profundamente involucrado en regular la respuesta al estrés y la emoción. La activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA = Hypothalamus-Pituitary-Adrenal) por MCH es antagonizado por un antagonista MCH1R y un anticuerpo neutralizante contra el factor de liberación de corticotropina (CRF = Corticotropin-Releasing Factor). MCH se supone que active el sistema HPA a través de facilitación de la liberación de CRF del hipotálamo. MCH1R se distribuye de manera predominante en el accumbens involucrado en motivación y gratificación. Cuando MCH se inyecta en este sitio, se observan síntomas tipo depresivos en una prueba de nado forzado, mientras que ratones con genes inoperativos MCH tienen síntomas tipo antidepresivos. Un estudio utilizando ratones con genes inoperativos MCH1R muestra que MCH1R regula en forma negativa la actividad de neuronas dopaminérgicas involucradas en recompensas en el accumbens. Aún más, ATC0175, un antagonista MCH1R no peptídico, tiene efectos tipo antidepresivos y tipo ansiolíticos en modelos de animales experimentales (DOCUMENTO 2, QUE NO ES PATENTE). De los hechos anteriores, se sugiere que MCH1R esté involucrado no solo en el control de comportamiento de alimentación y metabolismo de energía sino también en el inicio de depresión y ansiedad, y puede esperarse que un antagonista receptor MCH

en particular, un antagonista MCH1R, pueda ser un antidepresivo y ansiolítico que tiene un mecanismo de acción diferente de uno convencional.

Recientemente, antagonistas receptores de MCH que
5 tienen un esqueleto naftaleno, y un esqueleto 1,3-benzodioxol, se describen en el DODUMENTO DE PATENTE 1 y en DOCUMENTOS QUE NO SON DE PATENTE 3, 4, 5 y 6. Sin embargo, estos documentos ni describen ni sugieren la estructura de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

10 DOCUMENTO DE PATENTE 1: Publicación de Solicitud Patente de los E.U.A. No. 2005/209274

DOCUMENTO QUE NO ES PATENTE 1: Trends Endocrinol Metab vol. 11, p. 299-303 (2000)

15 DOCUMENTO QUE NO ES PATENTE 2: Drug Development Research vol. 65, p. 278-290 (2005)

DOCUMENTO QUE NO ES PATENTE 3: 224th The American Chemical Society MEDI-343 (2002)

DOCUMENTO QUE NO ES PATENTE 4: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters vol. 16, p. 5445-5450 (2006)

20 DOCUMENTO QUE NO ES PATENTE 5: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters vol. 15, p. 3412-3416 (2005)

DOCUMENTO QUE NO ES PATENTE 6: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters vol. 17, p. 874-878 (2007)

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso útil para evitar o tratar una enfermedad tal como la depresión, desórdenes de ansiedad (tales como desorden de ansiedad generalizado, desorden de estrés post-traumático, desorden pánico, desorden obsesivo-compulsivo o desorden de ansiedad social), desorden de déficit de atención, manía, enfermedad depresiva maníaca, esquizofrenia, desordenes anímicos, tensión (estrés), desórdenes de sueño, ataques, deterioro de memoria, deterioro cognitivo, demencia, amnesia, delirio, obesidad, desorden de alimentación, desorden de apetito, hiperfagia, bulimia, cibofobia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, dislipidemia, infarto al miocardio, desorden de movimiento (tal como enfermedad de Parkinson, epilepsia, convulsión o temblor), abuso de drogas, adicción de drogas o disfunción sexual, con base en un efecto antagonista receptor de MCH, y una sal farmacéutica aceptable o su hidrato.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Como resultado de que los presentes inventores han realizado estudios intensos, encontraron un compuesto de 7-piperidinoalquil-3,4-dihidroquinolona representado por la siguiente fórmula (I) tiene excelente actividad antagonista de receptor MCH. Con base en el hallazgo, la presente

invención fue lograda.

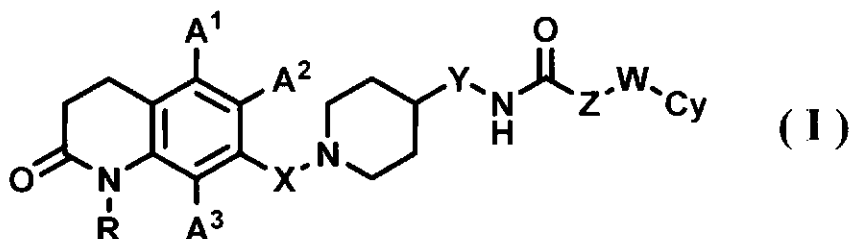
Más específicamente, la presente invención

proporciona,

- 5 1) Un compuesto representado por la fórmula (I),
una sal farmacéutica aceptable o un hidrato de la misma:

[Fórmula 1]

10



en donde en la fórmula (I)

- 15 R es un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo;
 A¹, A² y A³, que pueden ser iguales o diferentes,
cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un
grupo C₁₋₆ alquilo o un grupo C₁₋₆ alcoxi;
 X es un grupo C₁₋₆ alquileno;
20 Y es un enlace o un grupo C₁₋₆ alquileno;
 Z es un enlace o un grupo C₁₋₆ alquileno, en donde
el grupo C₁₋₆ alquileno puede estar sustituido con un grupo
arilo;
 W es un enlace o un átomo de oxígeno; y
25 Cy es un grupo arilo o un grupo heteroarilo, en

donde el grupo arilo o el grupo heteroarilo puede tener uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi, en
5 donde el grupo C₁₋₆ alquilo o el grupo C₁₋₆ alcoxi puede estar sustituido por uno a tres átomos de halógeno, y un grupo C₂₋₆ alcanilo;

2) El compuesto, una sal farmacéutica aceptable o un hidrato del mismo de acuerdo con el 1) anterior, en donde
10 en la fórmula (I)

R es un átomo de hidrógeno;

A¹, A² y A³ cada uno son un átomo de hidrógeno;

X es un grupo C₁₋₆ alquilenos;

Y es un enlace;

15 Z es un enlace o un grupo C₁₋₆ alquilenos, en donde el grupo C₁₋₆ alquilenos puede estar sustituido con un grupo arilo;

W es un enlace o un átomo de oxígeno; y

Cy es un grupo fenilo o un grupo piridilo, en donde
20 el grupo fenilo o el grupo piridilo puede tener uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi, en donde el grupo C₁₋₆ alquilo o el grupo C₁₋₆ alcoxi puede estar
25 sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un grupo C₂₋₆

alcanoilo;

3) El compuesto, una sal farmacéutica aceptable o un hidrato del mismo de acuerdo con el 1) anterior, en donde en la fórmula (I),

5 R es un átomo de hidrógeno;

A¹, A² y A³ son cada uno un átomo de hidrógeno;

X es un grupo metileno, en donde el grupo metileno puede estar sustituido con un grupo metilo;

Y es un enlace;

10 Z es un enlace o un grupo metileno;

W es un enlace o un átomo de oxígeno; y

Cy es un grupo fenilo, en donde el grupo fenilo puede tener uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un
15 átomo de halógeno, un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi y un grupo C₂₋₆ alcanoilo;

4) El compuesto, una sal farmacéutica aceptable o su hidrato de acuerdo con 1) anterior, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) es

20 3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3,5-difluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
25

- 3,4-difluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
5 3-cloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
3,5-dicloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
10 3,4-dicloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
4-fluoro-3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
15 4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-(trifluorometil)benzamida,
3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-5-(trifluorometil)benzamida,
3,5-dimetoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
20 N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-2,2-difenilacetamida,
25 4-cloro-3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-bromo-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-fluoro-5-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 5 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-cloro-4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-acetil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 10 3,4,5-trifluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 4-fluoro-3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-cloro-5-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 15 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-ciano-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 5-cloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}piridin-3-carboxamida,
 20 3-cloro-5-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 4-cloro-3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 2-(3-cloro-4-fluorofenossi)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-
 25 tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida,

2-(3-clorofenoxi)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida,

3-cloro-4-fluoro-N-{1-[1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)etil]piperidin-4-il}benzamida o

5 N-{1-[(6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-metoxibenzamida;

5) Una composición farmacéutica que contiene el compuesto, una sal farmacéutica aceptable o su hidrato de acuerdo con cualquiera de los anteriores 1) a 4), como un
10 ingrediente activo;

6) La composición farmacéutica de conformidad con 5) anterior, que es un antagonista receptor de hormona que concentra melanina; y

7) Un fármaco o droga profiláctica o terapéutica
15 que contiene el compuesto, una sal farmacéutica aceptable o su hidrato de acuerdo con cualquiera de los 1) a 4) anteriores, como un ingrediente activo, para depresión, desórdenes de ansiedad, desorden de déficit de atención, manía, enfermedad depresiva maníaca, esquizofrenia,
20 desórdenes anímicos, esfuerzo o tensión (estrés), desórdenes de sueño, ataques, deterioro de memoria, incapacidad o deterioro cognitivo, demencia, amnesia, delirio, obesidad, desorden de alimentación, desorden de apetito, hiperfagia, bulimia, cibofobia, diabetes, enfermedades cardiovasculares,
25 hipertensión, dislipidemia, infarto al miocardio, desorden de

movimiento, abuso de drogas, adicción de drogas o disfunción sexual.

VENTAJAS DE LA INVENCION

El compuesto de la presente invención se encontró
5 que tiene una actividad antagonista de receptor MCH. Un
fármaco o droga medicinal que contiene el compuesto de la
presente invención es útil como una droga profiláctica o
terapéutica para depresión, desórdenes de ansiedad (tal como
desorden de ansiedad generalizado, desorden de tensión
10 (estrés) post-traumático, desorden pánico, desorden obsesivo-
compulsivo o desorden de ansiedad social), desorden de
déficit de atención, manía, enfermedad depresiva maníaca,
esquizofrenia, desórdenes anímicos, tensión (estrés),
desórdenes del sueño, ataques, deterioro de memoria,
15 deterioro cognitivo, demencia, amnesia, delirio, obesidad,
desorden de alimentación, desorden de apetito, hiperfagia,
bulimia, cibofobia, diabetes, enfermedades cardiovasculares,
hipertensión, dislipidemia, infarto al miocardio, desorden de
movimiento (tal como enfermedad de Parkinson, epilepsia,
20 convulsión o temblor), abuso de drogas, adicción de drogas o
disfunción sexual, con base en la acción antagonista de
receptor MCH.

MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

Los términos o expresiones empleados en esta
25 descripción son como se definen a continuación.

La expresión "átomo de halógeno" representa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

El "grupo C₁₋₆ alquilo" representan un grupo alquilo
5 de cadena recta que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo de cadena ramificada que tiene 3 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de cadena recta representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo y un grupo hexilo. El grupo alquilo
10 de cadena ramificada representa por ejemplo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo ter-butilo, un grupo isopentilo, un grupo 1-etilpropilo, y un grupo isohexilo.

El "grupo C₁₋₆ alcoxi" representa un grupo alcoxi de cadena recta que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo
15 alcoxi de cadena ramificada que tiene 3 a 6 átomos de carbono. El grupo alcoxi de cadena recta representa un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi, un grupo pentiloxi y un grupo hexiloxi. El grupo alcoxi de cadena ramificada representa, por ejemplo un grupo
20 isopropoxi, un grupo isobutoxi, un grupo ter-butoxi, un grupo isopentiloxi, un grupo 1-etilpropoxi y un grupo isohexiloxi.

El "grupo C₁₋₆ alquileno" representa un grupo alquileno de cadena recta, que tiene 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquileno de cadena ramificada que tiene 3 a 6
25 átomos de carbono, por ejemplo incluyendo un grupo metileno,

un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo butileno, un grupo pentileno, un grupo hexileno, un grupo isopropileno, un grupo isobutileno, un grupo ter-butileno, un grupo isopentileno, un grupo 1-etilpropileno y un grupo
5 isohexileno, etc.

El "grupo C_{2-6} alcanilo" representa un grupo carbonilo que tiene un grupo C_{1-5} alquilo. Ejemplos del mismo incluyen un grupo metilcarbonilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo propilcarbonilo, un grupo butilcarbonilo, un grupo
10 pentilcarbonilo, un grupo hexilcarbonilo, un grupo isopropilcarbonilo, un grupo isobutilcarbonilo, un grupo ter-butilcarbonilo, un grupo isopentilcarbonilo, un grupo 1-etilpropilcarbonilo y un grupo isohexilcarbonilo.

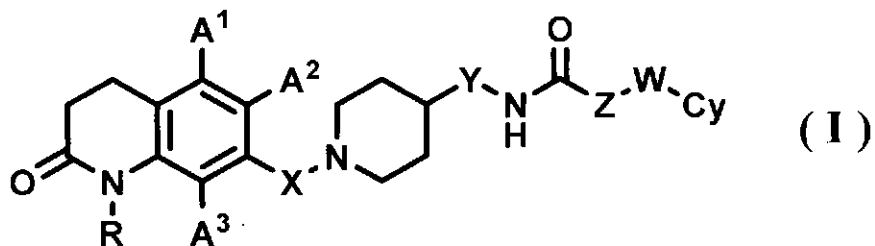
El "grupo arilo" representa grupos carboxíclicos
15 aromáticos monocíclicos a tetracíclicos formados de 6 a 18 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antracenilo y un grupo 9H-fluorenilo.

El "grupo heteroarilo" representa grupos
20 heterocíclicos aromáticos monocíclicos a bicíclicos formados de 5 a 10 átomos incluyendo 1 a 3 hetero átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre diferentes a átomos de carbono. Ejemplos de los mismos incluyen un grupo pirrolilo, un grupo pirazolilo, un
25 grupo imidazolilo, un grupo furilo, un grupo oxazolilo, un

grupo isoxazolilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo indolilo, un grupo benzofurilo, un grupo benztienilo, un grupo benzimidazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzopirazolilo, un grupo benzoisoxazolilo, un grupo benzoisotiazolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinazolinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo ftalazinilo, un grupo chinolinilo y un grupo 9H-xantenilo.

Un aspecto del compuesto de la presente invención se refiere a un compuesto 7-piperidinoalquil-3,4-dihidroquinolona, una sal farmacéutica aceptable o su hidrato representado por la fórmula (I):

[Fórmula 2]



{en donde (en la fórmula (I)), R, X, Y, Z, W, A¹, A², A³ y Cy son los mismos que se definió anteriormente }.

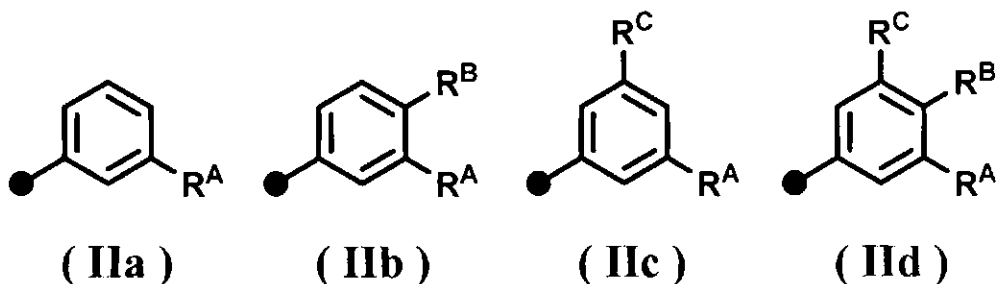
Un aspecto preferible del compuesto de la presente invención es como sigue. En la fórmula (I), R es un átomo de hidrógeno, A¹, A² y A³ cada uno representa un átomo de

hidrógeno, X es un grupo C₁₋₆ alquilenos, Y es un enlace, Z es un enlace o un grupo C₁₋₆ alquilenos (en donde el grupo C₁₋₆ alquilenos puede estar sustituido con un grupo arilo), W es un enlace o un átomo de oxígeno, y Cy es un grupo fenilo o un grupo piridilo (en donde el grupo fenilo o el grupo piridilo puede tener uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi, en donde el grupo C₁₋₆ alquilo o el grupo C₁₋₆ alcoxi puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un grupo C₂₋₆ alcanilo).

Otro aspecto preferible del compuesto de la presente invención es como sigue. En la fórmula (I), R es un átomo de hidrógeno, A¹, A² y A³ cada uno son un átomo de hidrógeno, X es un grupo metileno (en donde el grupo metileno puede estar sustituido con un grupo metilo), Y es un enlace, Z es un enlace o un grupo metileno, W es un enlace o un átomo de oxígeno, y Cy es un grupo fenilo (en donde el grupo fenilo puede tener uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi y un grupo C₂₋₆ alcanilo). El grupo fenilo anterior de preferencia es un grupo fenilo sin sustituir o un grupo fenilo sustituido representado por cualquiera de las fórmulas (IIa) a (IIId):

[Fórmula 3]

5



{en donde R^A , R^B y R^C , que pueden ser iguales o diferentes,
 10 cada uno representa un átomo de halógeno, un grupo C_{1-6} alquilo, un grupo C_{1-6} alcoxi o un grupo C_{2-6} alcanilo}.

Un compuesto específico preferido de la presente invención es

3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 15 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3,5-difluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 20 3,4-difluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-cloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 25 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

- 3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
3,5-dicloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
5 3,4-dicloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
4-fluoro-3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-(trifluorometil)benzamida,
10 3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-5-(trifluorometil)benzamida,
3,5-dimetoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
15 N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-2,2-difenilacetamida,
4-cloro-3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
20 3-bromo-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
3-fluoro-5-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
25 3-cloro-4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

- il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-acetil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3,4,5-trifluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 5 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 4-fluoro-3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-cloro-5-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 10 3-ciano-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 5-cloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}piridin-3-carboxamida,
 3-cloro-5-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 15 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 4-cloro-3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 2-(3-cloro-4-fluorofenossi)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-
 tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida,
 20 2-(3-clorofenossi)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}acetamida,
 3-cloro-4-fluoro-N-{1-[1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)etil]piperidin-4-il}benzamida,
 N-{1-[(6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 25 il)metil]piperidin-4-il}-3-metoxibenzamida,

una sal farmacéutica aceptable o un hidrato de los mismos.

Un aspecto del compuesto de la presente invención es un fármaco o droga médica que contiene cuando menos uno de los compuestos o sales farmacéuticas aceptables de los mismos
5 descritos en esta descripción, como un ingrediente activo.

Un aspecto del compuesto de la presente invención es un fármaco o droga médica que contiene cuando menos uno de los compuestos o su sales farmacéuticas aceptables que sirven como un antagonista receptor de MCH descrito en esta
10 especificación, como ingrediente activo.

Un aspecto del compuesto de la presente invención es un fármaco o droga profiláctica o terapéutica que contiene al menos uno de los compuestos, sales farmacéuticas aceptables o sus hidratos descritos en esta especificación,
15 como un ingrediente activo, para depresión, desórdenes de ansiedad (tales como desorden de ansiedad generalizado, desorden de tensión (estrés) post-traumático, desorden pánico, desorden obsesivo-compulsivo o desorden de ansiedad social), desorden de déficit de atención, manía, enfermedad
20 depresiva maníaca, esquizofrenia, desórdenes anímicos, tensión (estrés), desórdenes de sueño, ataques, deterioro de memoria, deterioro cognitivo, demencia, amnesia, delirio, obesidad, desorden de alimentación, desorden de apetito, hiperfagia, bulimia, cibofobia, diabetes, enfermedades
25 cardiovasculares, hipertensión, dislipidemia, infarto al

miocardio, desorden de movimiento (tal como enfermedad de Parkinson, epilepsia, convulsión o temblor), abuso de drogas, adicción a drogas o disfunción sexual. Un aspecto preferible es un fármaco o droga profiláctica o terapéutica que contiene
5 cuando menos uno de los compuestos, sus sales farmacéuticas aceptables o hidratos, descritos en esta especificación, como un ingrediente activo, para depresión y desórdenes de ansiedad. Como otro aspecto preferible, es un fármaco o droga profiláctica o terapéutica que contiene al menos uno de
10 los compuestos, sus sales farmacéuticas aceptables o hidratos descritos en esta especificación, como un ingrediente activo, para obesidad, desorden de alimentación, desorden de apetito, hiperfagia, bulimia y cibofobia.

Un compuesto preferible de la presente invención
15 tiene excelente acción antagonista de receptor MCH; sin embargo, tiene baja afinidad de enlace a un canal hERG. El compuesto tiene fuerte afinidad de enlace al canal hERG, puede tener un riesgo de producir un efecto secundario en el sistema cardiovascular. Por lo tanto, el compuesto que tiene
20 la acción anterior se espera que exhiba excelente eficiencia de droga y posee alta seguridad.

El compuesto (I) de la presente invención, una sal farmacéutica aceptable o su hidrato puede sintetizarse por diversos procesos de síntesis orgánica conocidos por aquellos
25 expertos en la materia. Ejemplos de los mismos incluyen los

métodos de producción descritos a continuación; sin embargo, la presente invención no se limita a estos. Además, en los siguientes esquemas de reacción, R, X, Y, Z, W, A¹, A², A³ y Cy son los mismos que se definen anteriormente.

5 La expresión "solvente inerte" representa, por ejemplo, solventes aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y piridina; solventes hidrocarburos tales como hexano, pentano y ciclohexano; solventes hidrocarburo halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y
10 tetracloruro de carbono; solventes éter tales como tetrahidrofurano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; solventes éster tales como etil acetato y etil formiato; solventes alcohol tales como metanol, etanol, isopropil alcohol, ter-butil alcohol y etilen glicol;
15 solventes cetona tales como acetona y metil etil cetona; solventes amida tales como N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona y N,N-dimetilacetamida; solventes de sulfóxido tales como dimetilsulfóxido; solventes de nitrilo tales como acetonitrilo y propionitrilo; agua; y mezclas
20 homogéneas y no homogéneas de estos solventes. Estos solventes inertes se eligen en forma apropiada, dependiendo de diversas condiciones de reacción que se conocen por aquellos expertos en la materia.

 La "base" representa, por ejemplo hidruros de metal
25 alcalino o de metal alcalino térreo, tales como hidruro de

litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio; amidas de un metal alcalino o un metal alcalino térreo tales como amida de litio, amida de sodio, diisopropil amida de litio, diciclohexil amida de litio, 5 hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio y hexametildisilazida de potasio; alcóxidos inferiores de metal alcalino o de metal alcalino-térreo tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio y ter-butóxido de potasio; alquil litios tales como butil-litio, sec-butil-litio, ter-butil- 10 litio y metil litio; hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalino térreo tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de bario; carbonatos de un metal alcalino o un metal alcalino térreo tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de 15 cesio; hidrógeno carbonatos de un metal alcalino o un metal alcalino térreo tales como hidrógeno carbonato de sodio e hidrógeno carbonato de potasio; aminas tales como trietilamina, N-metilmorfolina, N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5- 20 diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y N,N-dimetil anilina; y compuestos heterocíclicos básicos tales como piridina, imidazol y 2,6-lutidina. Estas bases se eligen apropiadamente dependiendo de diversas condiciones de reacción conocidas por aquellos expertos en la materia.

25 El "ácido" representa, por ejemplo un ácido

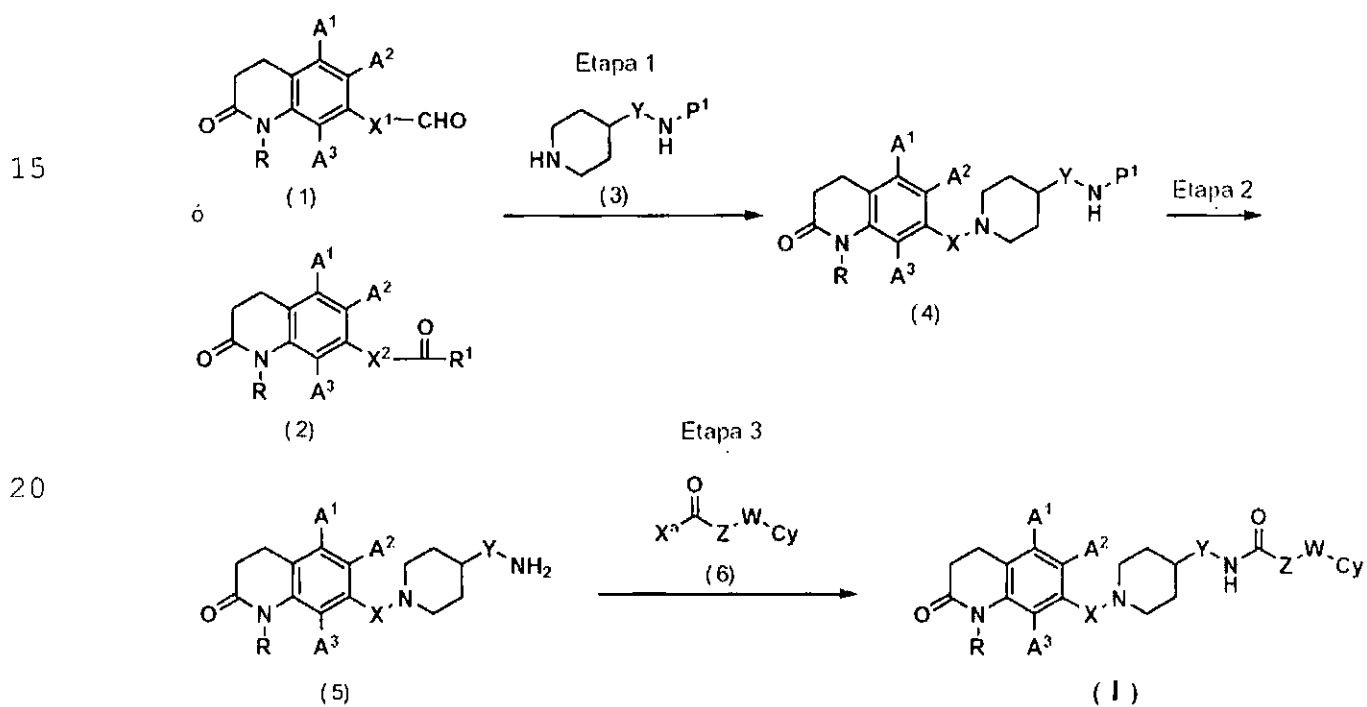
inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y un ácido orgánico tal como ácido p-toluen sulfónico, ácido metan sulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico y ácido acético. Estos ácidos se eligen apropiadamente dependiendo de diversas condiciones de reacción conocidas por aquellos expertos en la materia.

[Método de producción 1]

El compuesto (I) de la presente invención puede producirse por el método ilustrado en el Esquema 1.

(Esquema 1)

[Fórmula 4]



20

25

en donde X^1 representa un enlace o un grupo C_{1-5} alquilenos;

X^2 representa un enlace o un grupo C_{1-4} alquilenos;

X^a representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo;

R^1 representa un grupo C_{1-5} alquilo;

con la condición de que, la suma de átomos de carbono de X^2 y R^1 es 1 a 5; y

P^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de un grupo amino, tal como un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo tert-butoxycarbonilo, un grupo benciloxi-carbonilo, un grupo acetilo o un grupo bencilo (ver Protective Groups in Organic Synthesis, the third edition, John Wiley & Sons, INC.).

Etapas 1: Un compuesto carbonilo (1) o (2) y un compuesto amina (3) se someten a una reacción de aminación reductiva utilizando un agente reductor en un solvente inerte y en la presencia o ausencia de un ácido. Como resultado, puede obtenerse un compuesto (4). (Ver Comprehensive Organic Transformations, 1989, VCH Publishers, INC.). El compuesto carbonilo (1) o (2) empleado aquí está disponible como un compuesto comercialmente disponible o un compuesto conocido. Además, el compuesto carbonilo (1) o (2) puede sintetizarse por uso de diversos procesos de síntesis orgánica conocidos por aquellos expertos en la materia a partir de compuestos comercialmente disponibles o compuestos conocidos. El agente reductor empleado aquí, por ejemplo es triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y borohidruro de sodio.

Etapa 2: El grupo protector P^1 del grupo amino del compuesto (4) se retira por uso de diversos procesos de síntesis orgánica conocidos por aquellos expertos en la materia (ver Protective Groups in Organic Synthesis, the
5 third edition, John Wiley & Sons, INC.). Como resultado, un compuesto amina (5) puede obtenerse. Además, también en el caso de un compuesto (3) en donde P^1 es un átomo de hidrógeno, un compuesto amina (5) puede obtenerse directamente al llevar a cabo la misma reacción de aminación
10 reductiva que en la Etapa 1.

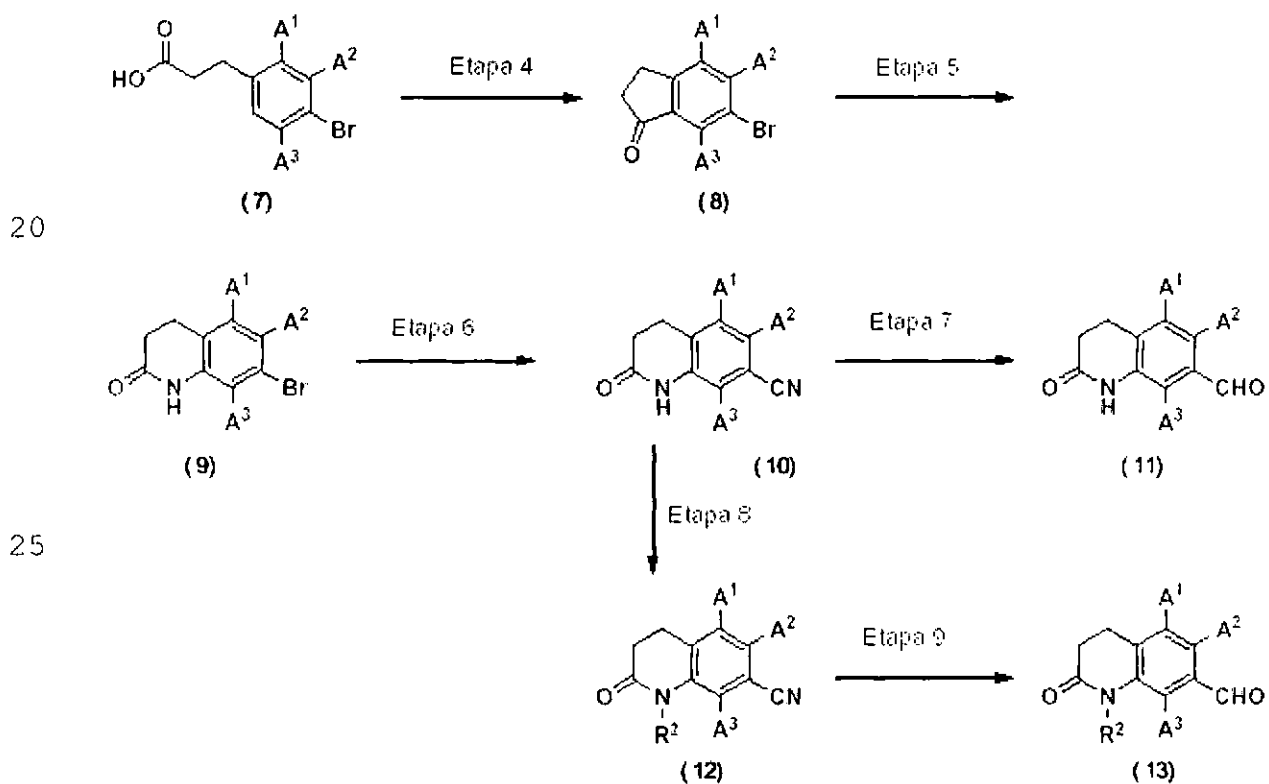
Etapa 3: El compuesto amina (5) y un compuesto haluro ácido (6) en donde X^a es un átomo de halógeno o un compuesto de ácido carboxílico (6) en donde X^a es un grupo hidroxilo, se someten a una reacción de amidación en un
15 solvente inerte, y en la presencia o ausencia de una base. Como resultado, puede obtenerse el compuesto de la presente invención (I). El compuesto haluro ácido (6) o el compuesto de ácido carboxílico (6) están disponibles como un compuesto comercialmente disponible o un compuesto conocido. Además,
20 el compuesto haluro ácido (6) o el compuesto ácido carboxílico (6) pueden sintetizarse por el uso de diversos procesos de síntesis orgánica conocidos por aquellos expertos en la materia, a partir de compuestos comercialmente disponibles o compuestos conocidos. La reacción de amidación
25 empleada aquí se refiere a una reacción de amidación

utilizando un agente de condensación tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, difenilfosforil azida o carbonil diimidazol, en un solvente inerte y en la presencia
 5 o ausencia de una base, o una reacción de amidación con un anhídrido de ácido mixto utilizando etil clorocarbonato, isobutil clorocarbonato, cloruro de pivaloilo, o semejantes (ver Fundamental and Experiment of Peptide Synthesis, 1985, Maruzen Co., Ltd.). En la reacción de amidación utilizando
 10 un agente de condensación aquí, de ser necesario, puede emplearse un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol.

Además, un compuesto carbonilo, que es un material de partida en el Esquema 1, puede producirse como un compuesto (11) o (13) por el método mostrado en el Esquema 2.

15 (Esquema 2)

[Fórmula 5]



en donde R^2 representa un grupo C_{1-6} alquilo.

Etapa 4: Un compuesto de ácido carboxílico (7) se somete a una reacción Friedel-Crafts en la presencia de un catalizador ácido. Como resultado, puede obtenerse un compuesto carbonilo (8). El catalizador ácido aquí empleado se refiere a tricloruro de aluminio, ácido clorosulfúrico y ácido polifosfórico (ver Tetrahedron, 2007, Vol. 63, p. 389-395).

Etapa 5: Un compuesto carbonilo (8) se somete a la reacción Schmidt (ver Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, 2005, Elsevier, INC., o patente de los E.U.A. No. 2006/0063799) utilizando azida de sodio o semejantes en la presencia de un catalizador ácido tal como ácido metan sulfónico, ácido sulfúrico, ácido polifosfórico y tetracloruro de titanio. Como resultado, puede obtener un compuesto amida (9).

Etapa 6: El compuesto (9) se reacciona con cianuro de zinc, cianuro de cobre, cianuro de potasio, o semejantes en la presencia o ausencia de un catalizador de paladio. Como resultado, un compuesto nitrilo (10) puede obtenerse (ver, Tetrahedron, 2006, vol. 62, p. 4705-4708).

Etapa 7: El compuesto nitrilo (10) se reduce en un solvente inerte y en la presencia de un catalizador de metal. Como resultado, el compuesto carbonilo (11) puede obtenerse

(ver Comprehensive Organic Transformations, 1989, VCH Publishers, INC., o la Publicación Internacional WO1996/20180). Se emplean como catalizador de metal, níquel Raney y dicloruro de estaño, etc.

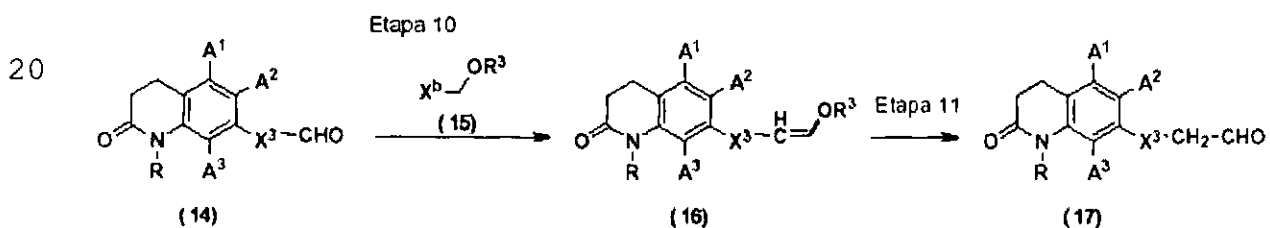
5 Etapa 8: El compuesto nitrilo (10) puede convertirse en un compuesto nitrilo (12) por diversas reacciones de alquilación conocidas por aquellos expertos en la materia (ver Comprehensive Organic Transformations, 1989, VCH Publishers, INC.).

10 Etapa 9: El compuesto nitrilo (12) puede convertirse en un compuesto carbonilo (13) en la misma forma que en la Etapa 7.

Además, el compuesto carbonilo (1), que es un material de partida en el Esquema 1, puede producirse como un
15 compuesto carbonilo (17) por el método mostrado en el Esquema 3.

(Esquema 3)

[Fórmula 6]



en donde X^3 representa un enlace o un C_{1-4} alquilenos;

25 X^b representa un grupo empleado en el reactivo

Wittig o en el reactivo Horner-Emmons (tal como sal fosfonio o un diéster de ácido de fósforo etc.); y

R^3 representa un grupo C_{1-6} alquilo.

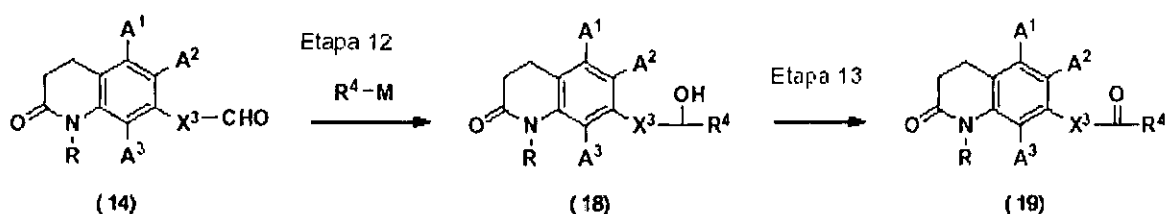
Etapa 10: El compuesto carbonilo (14) se reacciona con el reactivo Wittig o el reactivo Horner-Emmons (15) en un solvente inerte y en la presencia de una base (ver Comprehensive Organic Transformations, 1989, VCH Publishers, INC.). Como resultado, puede obtenerse un compuesto de olefina (16).

Etapa 11: El compuesto de olefina (16) puede convertirse en un compuesto carbonilo (17) por diversas reacciones de hidrólisis conocidas por aquellos expertos en la materia (ver Protective Groups in Organic Synthesis, the third edition, John Wiley & Sons, INC.).

Además, un compuesto carbonilo (1), que es un material de partida en el Esquema 1, puede producirse como un compuesto carbonilo (19) por el método mostrado en el Esquema 4.

(Esquema 4)

[Fórmula 7]



en donde X³ es el mismo como se definió anteriormente;

R^4 representa un grupo C_{1-5} alquilo;

con la condición de que, la suma de átomos de carbono de X^3 y R^4 es 1 a 5; y

M representa un metal para utilizarse en una
5 reacción de alquilación. El metal empleado aquí representa, por ejemplo un metal tal como haluro de litio y magnesio, etc.**??

Etapa 12: El compuesto carbonilo (14) se somete a una reacción de alquilación utilizando un reactivo de metal
10 orgánico representado por la fórmula R^4-M (ver Comprehensive Organic Transformations, 1989, VCH Publishers, INC.) en un solvente inerte. Como resultado, un compuesto alcohol (18) puede obtenerse.

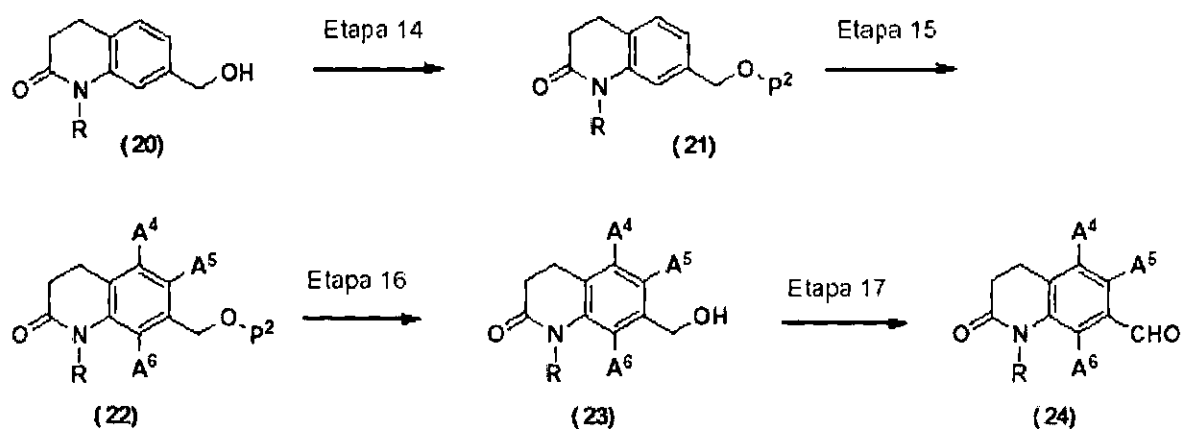
Etapa 13: El compuesto alcohol (18) puede
15 convertirse en un compuesto carbonilo (19) por una reacción de oxidación conocida por aquellos expertos en la materia (ver Oxidations in Organic Chemistry, 1990, American Chemical Society) en un solvente inerte. La reacción de oxidación que se conoce por aquellos expertos en la materia se refiere por
20 ejemplo a una reacción de oxidación de ácido crómico utilizando dicromato de piridinio o clorocromato de piridinio etc., una reacción de oxidación con manganeso utilizando dióxido de manganeso etc., una reacción de oxidación de dimetilsulfóxido utilizando cloruro de oxalilo (oxidación de
25 Swern) o díciclohexil carbodiimida (oxidación de Moffatt)

etc., como un agente de activación, una reacción de oxidación 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (oxidación TEMPO) utilizando un cooxidante tal como hipoclorito de sodio o una reacción de oxidación utilizando el reactivo Dess-Martin.

5. Además, un compuesto (24), que es un compuesto carbonilo (1) sirve como un material de partida en el Esquema 1, en donde al menos uno de A^1 , A^2 y A^3 es un átomo de halógeno, puede producirse por el método mostrado en el Esquema 5.

10 (Esquema 5)

[Fórmula 8]



15 en donde A^4 , A^5 y A^6 , pueden ser iguales o diferentes, cada uno representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

con la condición de que al menos uno de A^4 , A^5 y A^6 representa un átomo de halógeno;

P^2 representa un grupo protector de un grupo hidroxilo tal como un grupo ter-butildimetilsililo, un grupo ter-butildifenilsililo, un grupo tetrahidropiranilo, un grupo

25

metoximetilo, un grupo acetilo, un grupo benzoilo o un grupo bencilo (ver *Protective Groups in Organic Synthesis*, the third edition, John Wiley & Sons, INC.).

Etapa 14: El grupo hidroxilo de un compuesto
5 alcohol (20) se protege con un grupo protector tal como un grupo ter-butildimetilsililo, un grupo ter-butildifenilsililo, un grupo tetrahidropirani-
lo, un grupo metoximetilo, un grupo acetilo, un grupo benzoilo o un grupo bencilo (ver *Protective Groups in Organic Synthesis*, the
10 third edition, John Wiley & Sons, INC.). Como resultado, puede obtenerse un compuesto (21).

Etapa 15: El compuesto (21) se convierte en un compuesto (22) que tiene un sustituyente halógeno en un anillo aromático por diversas reacciones de halogenación
15 conocidas por aquellos expertos en la materia (ver *Comprehensive Organic Transformations*, 1989, VCH Publishers, INC. o *Tetrahedron Letters* 1999, vol. 40, p. 2673-2676).

Etapa 16: El grupo protector P^2 del compuesto (22) se retira al utilizar diversos procesos de síntesis orgánica
20 conocidos por aquellos expertos en la materia (ver *Protective Groups in Organic Synthesis*, the third edition, John Wiley & Sons, INC.). Como resultado, puede obtenerse un compuesto alcohol (23).

Etapa 17: El alcohol compuesto (23) puede
25 convertirse en el compuesto carbonilo (24) por el mismo

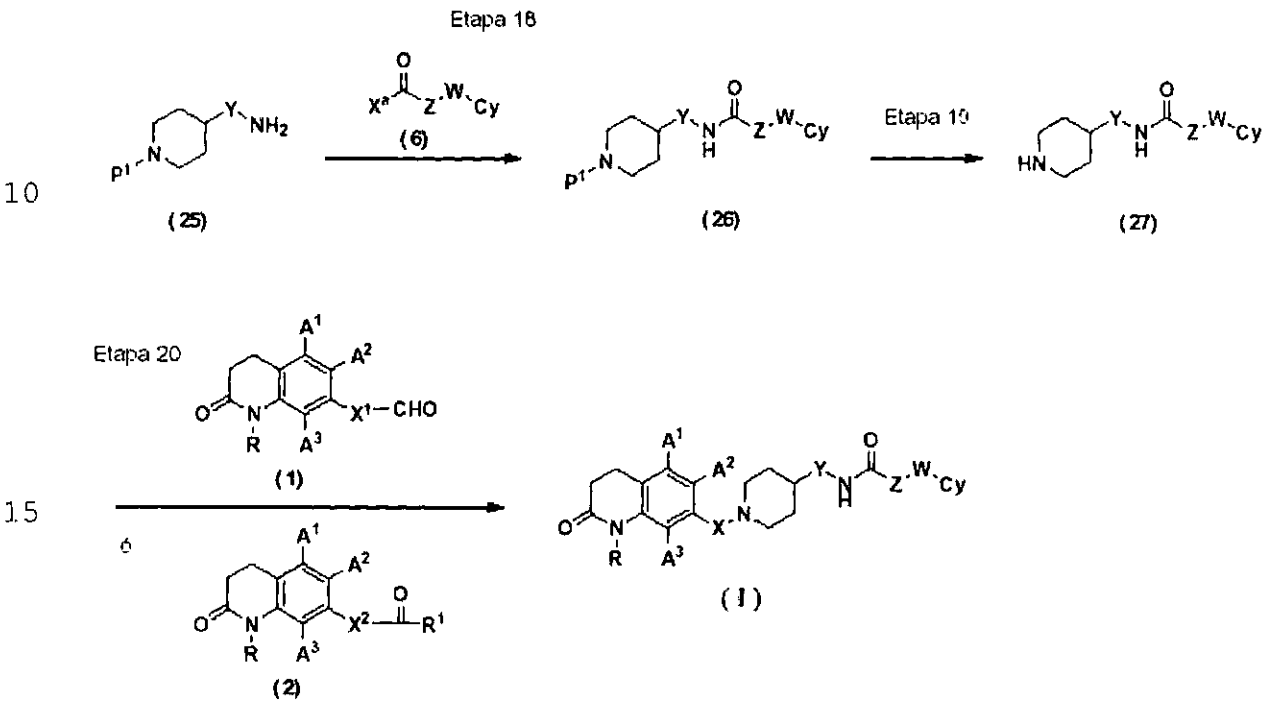
método que en la Etapa 13.

[Método de Producción 2]

El compuesto (I) de la presente invención puede producirse por el método mostrado en el Esquema 6.

5 (Esquema 6)

[Fórmula 9]



20 en donde X^1 , X^2 , X^a , R^1 y P^1 son iguales como se definió anteriormente.

Etapa 18: Un compuesto (25) puede convertirse en un compuesto (26) con el mismo proceso que en la Etapa 3 del Esquema 1.

25 Etapa 19: El compuesto (26) puede convertirse en un compuesto (27) en el mismo proceso que en la Etapa 2 del

Esquema 1. Además, también en el caso de un compuesto (25) en donde P^1 es un átomo de hidrógeno, se realiza la misma reacción de amidación que en la Etapa 3 del Esquema 1. Como resultado, puede obtenerse directamente el compuesto (27).

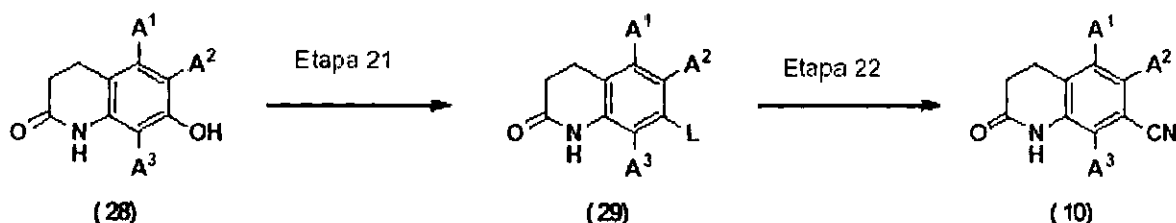
5 Etapa 20: El compuesto carbonilo (1) o (2) se somete a la reacción de aminación reductiva con el compuesto amina (27) con el mismo proceso que en la Etapa 1 del Esquema 1. Como resultado, puede obtenerse el compuesto (I) de la presente invención.

10 Además, el compuesto nitrilo (10) en el Esquema 2 puede producirse de un compuesto fenol (28) por el método mostrado en el Esquema 7.

(Esquema 7)

[Fórmula 10]

15



20 en donde L representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, un grupo metansulfoniloxi, un grupo trifluorometansulfoniloxi o un grupo p-toluenosulfoniloxi etc.

Etapa 21: El compuesto fenol (28) empleado aquí
 25 está disponible como un compuesto comercialmente disponible o

un compuesto conocido. Además, el compuesto fenol (28) puede sintetizarse por uso de diversos procesos de síntesis orgánica conocidos por aquellos expertos en la materia a partir de compuestos comercialmente disponibles o compuestos conocidos. Cuando L representa un átomo de halógeno, un compuesto (29) puede obtenerse al realizar reacción de halogenación del grupo hidroxilo del compuesto (28) con un agente de halogenación tal como bromo o cloruro de oxalilo en un solvente inerte en la presencia de trimetilfosfina, tributilfosfina, trifenilfosfina o semejantes, o al realizar reacción de halogenación del grupo hidroxilo con un agente halogenante tal como cloruro de tionilo, tricloro de fósforo, pentacloro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo u oxiclорuro de fósforo en un solvente inerte o sin un solvente en la presencia o ausencia de una base. En forma alterna, cuando L representa un grupo metansulfonilo, un grupo trifluorometansulfonilo o un grupo p-toluensulfonilo, el compuesto (29) puede obtenerse al reaccionar el grupo hidroxilo del compuesto (28) con cloruro de metansulfonilo, anhídrido metansulfónico, anhídrido trifluorometansulfónico, N-fenilbis(trifluorometansulfonimida) o cloruro de p-toluensulfonilo, por ejemplo, en un solvente inerte, en la presencia o ausencia de una base. [ver Comprehensive Organic Transformations, 1989, VCH Publishers, Inc.].

Etapa 22: El compuesto (29) puede convertirse en el compuesto nitrilo (10) en el mismo proceso que la Etapa 6 del Esquema 2.

Cuando el compuesto (I) de la presente invención
5 forma una sal y se utiliza como un fármaco o droga médica, la sal de preferencia es una sal farmacéuticamente aceptable. Como la sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal con un ácido inorgánico tal como un hidrocloruro, un sulfato, un hidrobromuro, un nitrato o un fosfato; o una sal con un
10 ácido orgánico tal como un acetato, un oxalato, un lactato, un citrato, un malato, un tartrato, un maleato, un fumarato, un succinato, un ácido metansulfónico, un etansulfonato, un benceno sulfonato o un p-toluen sulfonato puede emplearse; sin embargo, la sal farmacéuticamente aceptable no se limita
15 a estos.

Además, como la sal farmacéutica aceptable, puede mencionarse una sal de metal alcalino (por ejemplo, una sal de sodio, una sal de potasio), una sal de metal alcalino térreo (por ejemplo, una sal de calcio, una sal de magnesio,
20 una sal de bario), una sal con una base inorgánica tal como una sal de aluminio o una sal amonio, o una sal con una base orgánica tal como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina o N,N-dibenziletildiamina.

25 Cuando el compuesto (I) de la presente invención

incluye un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero y un isómero rotacional, se incluye un compuesto sencillo y una mezcla de los mismos en el compuesto de la presente invención. Además, cuando el compuesto (I) de la presente
5 invención forma un hidrato o un solvato, estos también se incluyen en el intervalo de la presente invención. Además, el compuesto (I) de la presente invención puede ser etiquetado con un isótopo (por ejemplo, D, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{125}I etc.).

10 El antagonista receptor de MCH y el fármaco o droga médica de la presente invención cada uno se produce del compuesto (I) de la presente invención, una sal farmacéutica aceptable o un hidrato solo o en conjunto con un portador farmacológico aceptable en una preparación por un método bien
15 conocido. Como el portador farmacológico aceptable, pueden mencionarse diversos tipos de sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas usualmente empleadas como materiales para preparaciones. Por ejemplo, puede mencionarse un excipiente para utilizarse en preparaciones sólidas (por
20 ejemplo, lactosa, azúcar blanco, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, anhídrido de ácido silícico ligero), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal), un aglutinante (por ejemplo, celulosa cristalina, azúcar blanco, D-manitol,
25 dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa,

polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sodio), un desintegrante (por ejemplo, sacarosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa calcio, croscarmelosa sodio, almidón de 5 carboximetil sodio, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución), o un solvente para utilizarse en preparaciones líquidas (por ejemplo, agua para inyección, alcohol, propilen glicol, macrogol, aceite de ajonjolí, aceite de maíz), un agente de solubilización (por ejemplo, polietilen glicol, 10 propilen glicol, D-manitol, benzil benzoato, etanol, trisaminometano, colesterol, trietnaolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio), un agente de suspensión (por ejemplo, un surfactante tal como estearil trietanol amina, lauril sulfato de sodio, lauril amino propionato, lecitina, 15 cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio y monoestearato de glicerina, o un polímero hidrofílico tal como polivinil alcohol, polivinil pirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa), un agente isotónico (por ejemplo, 20 glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, glicerina, D-manitol), un amortiguador (por ejemplo, un fosfato, un acetato, un carbonato, un citrato) o un agente suavizante (por ejemplo, bencil alcohol) etc. Además, al producir una preparación, de ser necesario, un agente antiséptico (por ejemplo, 25 paraoxibenzoatos, cloro butanol, bencil alcohol, fenetil

alcohol, ácido dehidroacético, ácido sórbico), un antioxidante (por ejemplo, sulfito, ácido ascórbico), un colorante, un endulzante, un adsorbente y un humectante, etc., pueden emplearse.

5 El antagonista receptor MCH y droga o fármaco médico de la presente invención pueden administrarse en forma oral o parenteral (por ejemplo, intravenosa, local, rectal e inyección). Ejemplos de formas de dosis incluye tabletas (incluyendo tabletas con revestimiento de azúcar y tabletas
10 con revestimiento de película), polvos, gránulos, formulaciones de polvo, pastillas, cápsulas (incluyendo cápsulas suaves), líquidos, inyecciones (por ejemplo, una inyección subcutánea, una inyección intravenosa, una inyección intramuscular, una inyección intraperitoneal),
15 preparaciones externas (por ejemplo, un agente de administración trasnasal, una preparación transdérmica, un ungüento, una crema), supositorios (por ejemplo, un supositorio rectal, un supositorio vaginal), agentes de liberación sostenida (por ejemplo, microcápsulas de
20 liberación sostenida), gránulos y gotas. Todos pueden producirse por una técnica de preparación usual (por ejemplo, los métodos descritos en la Farmacopea Japonesa 15ª revisión).

La dosis del antagonista receptor MCH y droga o
25 fármaco médico de la presente invención se elige

apropiadamente dependiendo del objetivo de la administración, ruta de administración, enfermedad, edad de un paciente, peso corporal y síntoma. Por ejemplo, cuando un paciente adulto se trata, la dosis es 1 a 2000 mg por día. La dosis se
5 administra a un tiempo o separada en partes por día.

Cuando el antagonista receptor MCH se emplea como un ingrediente activo de un fármaco o droga médica, habrá de notarse que se pretende aplicar no solo a humanos sino también a otros mamíferos. Por ejemplo, de acuerdo con
10 reciente avance en el campo de cuidados de salud de animales, se considera que el antagonista receptor MCH puede emplearse para tratar obesidad de animales domésticos (por ejemplo, gatos, perros) y también utilizado para otros animales domésticos (por ejemplo, animales comestibles tales como
15 vacas, aves, peces) cuya enfermedad o desorden no se conoce.

EJEMPLOS

La presente invención se describirá más específicamente a manera de los siguientes ejemplos; sin embargo, estos ejemplos no habrán de considerarse como
20 limitantes de la invención y pueden modificarse dentro el alcance de la invención.

La "temperatura ambiente" referida en los ejemplos, representa 0 grados C a 40 grados C. "Gel de sílice 60 N" y "Chromatorex NH" empleados en purificación por uso de
25 cromatografía en columna, estuvieron comercialmente

disponible de Kanto Chemical Co., Inc. y Fuji Silysia, respectivamente.

En los ejemplos, los datos que se midieron por equipo se midieron por el siguiente equipo de medición.

5 Espectro MS: Shimadzu LCMS-2010EV o micromass Platform LC

Espectro RMN: 600 MHz (JNM-ECA 600, JEOL Ltd.) o 200 MHz (GEMINI 2000/200, Varian Inc.)

Los compuestos en los ejemplos se designaron de
10 acuerdo con ACD/Name (ACD/Labs 11.00, Advanced Chemistry Development Inc.).

Las abreviaturas empleadas en los ejemplos se muestran a continuación:

Ac₂O (anhídrido acético), AcOH (ácido acético),
15 ionización química de presión atmosférica (APCI = Atmospheric Pressure Chemical Ionization), brs (singlete sencillo), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CHCl₃ (cloroformo), CH₃CN (acetonitrilo), d (doblete), dd (doble doblete), ddd (doble doblete), DMAP (N,N-dimetil-4-aminopiridina), DMF (N,N-
20 dimetilformamida), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), dt (doble triplete), EDC [1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida], ionización electrónica (EI = electronic ionization), ionización de electrorocío (ESI = electrospray ionization), Et₃N (triethylamina), Et₂O
25 (dietiléter), EtOAc (etil acetato), EtOH (etanol), H

(protón), HCl (hidrocloruro o ácido clorhídrico), H₂O (agua),
 HOBT (1-hidroxibenzotriazol), Hz (hertz), IPA (isopropil
 alcohol), IPE (isopropil éter), J (constante de
 acoplamiento), K₂CO₃ (carbonato de potasio), m (multiplete),
 5 MeI (yodo de metilo), MeMgBr (bromuro de metilmagnesio), MeOH
 (metanol), MeOH-d₄ (metanol deuterado), MgSO₄ (sulfato de
 magnesio), MnO₂ (dióxido de manganeso), MS (espectrometría de
 masas), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NaH (hidruro de sodio),
 NaHCO₃ (hidrógeno carbonato de sodio), Na₂SO₄ (sulfato de
 10 sodio), NH₄Cl (cloruro de amonio), espectroscopia de
 resonancia magnética nuclear (NMR = nuclear magnetic
 resonance spectroscopy), NaBH(OAc)₃ (triacetoxiborohudruro de
 sodio), NaNH₂ (amida de sodio), NaOH (hidróxido de sodio),
 Pd₂(dba)₃ [tris(dibenzilidenacetona)dipaladio], Ph₃PCH₂OMe•Br
 15 [bromuro de (metoximetil)trifenilfosfonio], iPr₂Net
 (diisopropiletilamina), q (cuarteto), s (singlete), t
 (tripleto), td (triple doblete), THF (tetrahidrofurano),
 TMEDA (tetrametiletilendiamina), v/v (volumen/volumen),
 Xantfos [4,5-bis(difenilfosfonio)-9,9-dimetil xanteno].

20 Ejemplo 1: Síntesis de 3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-
 tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida

Etapa 1-1: A ácido clorosulfúrico (1.19 L) se
 agregan ácido 3-(4-bromofenil)propanoico (91.1 g) bajo
 enfriamiento con hielo y la mezcla se agita por 2 horas. A
 25 H₂O (2.00 L), la mezcla de reacción se agrega lentamente con

enfriamiento de hielo, y extrae 6 veces con CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada, secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron bajo presión reducida. Al residuo resultante, MeOH se agrega y la
5 mezcla se calienta al reflujo por 30 minutos. Una sustancia sólida se obtiene por filtración para dar el sólido A. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el sólido B se obtiene en la misma forma. Posteriormente, el filtrado de nuevo se concentra bajo presión reducida y el sólido C se
10 obtiene en la misma forma. Los sólidos A, B y C se combinaron para obtener 6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (59.3 g, un sólido amarillo claro).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , δ): 2.66-2.75 (m, 2H), 3.04-3.12 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.0$,
15 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); ESI/APCI MS m/z 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 1-2: A la solución de CHCl_3 (560 mL) del compuesto (39.5 g) obtenido en la Etapa 1-1 y ácido metansulfónico (122 mL), se agregan por separado azida de
20 sodio (36.5 g) en partes con enfriamiento de hielo, y después la mezcla se calienta a reflujo por 2.5 horas. A H_2O (400 mL), la mezcla de reacción se agrega con enfriamiento de hielo, ajusta a pH 9 con amoníaco agua al 28% y extrae con CHCl_3 tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secan
25 sobre Na_2SO_4 y concentran bajo presión reducida.

Posteriormente, el residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil: EtOAc/hexano = 50/50 to 75/25; v/v). La sustancia sólida obtenida se suspende en una solución de EtOAc/hexano (1/1; v/v) y la mezcla se agita a temperatura ambiente por una hora. Una sustancia sólida se obtiene por filtración para dar 7-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (15.5 g, un sólido amarillo claro).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3 , δ): 2.59-2.68 (m, 2H), 2.88-2.97 (m, 2H), 6.91-7.16 (m, 3H), 8.27 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 1-3: A una solución DMF (14.5 mL) del compuesto (3.00 g) obtenido en la Etapa 1-2, cianuro de zinc (1.04 g), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (122 mg), Xantfos (154 mg) y TMEDA (590 μL) se agregan y la mezcla se agita con irradiación de micro ondas (180 grados C) por 5 minutos. A la mezcla de reacción, CHCl_3 se agrega y la mezcla se filtra por Celite y lava con DMF. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil: EtOAc/hexano = 50/50 a 100/0; v/v). A la sustancia sólida obtenida, EtOAc se agrega a temperatura ambiente y la mezcla se agita por 30 minutos. Una sustancia sólida se obtiene por filtración y lava con EtOAc para obtener 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-7-carbonitrilo (15.5 g, un sólido amarillo claro).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , δ): 2.64-2.68 (m, 2H), 3.00-

3.04 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 8.46 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 173 [M+H]⁺.

Etapa 1-4: A una solución de ácido fórmico (250 mL) del compuesto (32.6 g) obtenido en la Etapa 1-3, catalizador níquel Raney (50.0 g) se agrega y la mezcla se agita a 50 grados C por 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se filtra con Celite, el filtrado se concentra bajo presión reducida. Al residuo, una solución NaHCO₃ acuosa saturada se agrega y la mezcla se ajusta a pH 6 y filtra para obtener sólido A. El filtrado se extrae tres veces con CHCl₃ y las capas orgánicas combinadas secan sobre Na₂SO₄ y concentran bajo presión reducida. El residuo y el sólido A se combinaron y suspendieron en una mezcla de solución de EtOAc/CHCl₃/acetona (10/10/1; v/v/v) y la mezcla se agita a temperatura ambiente por una hora y filtra para obtener 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-7-carbaldehído (19.8 g, un sólido amarillo claro).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃, δ): 2.65-2.76 (m, 2H), 3.02-3.13 (m, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 9.13 (brs, 1H), 9.95 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 176 [M+H]⁺.

Etapa 1-5: Una solución del compuesto (19.8 g) obtenido en la Etapa 1-4 y ter-butil piperidin-4-ilcarbamato (24.8 g) en CHCl₃ (450 mL) se agita a 70 grados C por 1.5 horas y deja que enfríe a temperatura ambiente. Posteriormente, NaBH(OAc)₃ (35.9 g) se agregan a la mezcla

bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 12 horas. Una solución de NaHCO_3 acuosa saturada se agrega a la mezcla de reacción y después una capa de agua y una capa orgánica se separan. La capa de
5 agua se extrae tres veces con CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil: $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 33/66$ a 100/0; v/v) para obtener ter-butil {1-[(2-oxo-1,2,3,4-
10 tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}carbamato (37.8 g, un sólido incoloro).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1.35-1.51 (m, 11H), 1.82-1.96 (m, 2H), 2.07 (t, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.49-2.66 (m, 2H), 2.78 (brs, 2H), 2.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.29-3.55 (m,
15 3H), 4.48 (brs, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.37 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 1-6: A una solución de EtOAc (130 mL) del compuesto (37.8 g) que se obtiene en la Etapa 1-5, solución
20 HCl/EtOAc 4 M (263 mL) se agrega bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agita a temperatura ambiente por una hora. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. El residuo se suspende en EtOAc (200 mL) y filtra para obtener un sólido. Al sólido, CHCl_3 (200 mL) y H_2O (200 mL) se
25 agregan y la mezcla se agita por 15 minutos. Después de que

se separan una capa de agua y una capa orgánica, la capa de agua se lavó con CHCl_3 dos veces. A la capa de agua, una solución de NaOH acuosa 2 M se agregan para ajustar a pH 10 y posteriormente la solución se extrae 30 veces con CHCl_3 . Las
5 capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (Chromatorex NH, fase móvil: $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/4$; v/v) para obtener 7-[(4-aminopiperidin-1-il)metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (17.9 g, un sólido
10 incoloro).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1.32-1.49 (m, 2H), 1.74-1.88 (m, 2H), 1.93-2.09 (m, 2H), 2.54-2.70 (m, 3H), 2.80 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.3$ Hz,
15 1H), 8.28 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 1-7: A una solución de CHCl_3 (5.00 mL) del compuesto (250 mg) obtenido en la Etapa 1-6, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (370 μL) y cloruro de 3-metoxibenzoilo (180 mg) se agregan y la mezcla se agita a temperatura ambiente por tres días. A la mezcla
20 de reacción, una solución NaHCO_3 acuosa saturada se agrega y la solución se extrae con CHCl_3 cuatro veces. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna [(gel de sílice 60 N, fase móvil: $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 =$
25 0/100 a 10/90; v/v) y (Chromatorex NH, fase móvil: CHCl_3) en

este orden] para obtener un sólido. Al sólido obtenido, IPA se agrega a temperatura ambiente y la mezcla se agita por una hora, filtra y lava con IPA y hexano para obtener el compuesto titular (159 mg, un sólido incoloro).

5 ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, δ): 1.48-1.62 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 2H), 2.78-2.87 (m, 2H), 2.90-2.99 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.94-4.05 (m, 1H), 6.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.85 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 394 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: Síntesis de monohidrocloreto de 3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida, monohidrato.

15 A una suspensión de EtOAc (1.70 mL) del compuesto (167 mg) obtenido en la Etapa 1-7, una solución de HCl/EtOAc 4 M (140 µL) se agrega y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 1.5 horas y filtra para obtener el compuesto titular (160 mg, un sólido incoloro).

20 ¹H RMN (600 MHz, MeOH-d₄, δ): 1.98 (brs, 2H), 2.18 (brs, 2H), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.03-3.19 (m, 2H), 3.50 (brs, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.11 (brs, 1H), 4.23 (brs, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.27-7.39 (m, 4H); ESI/APCI MS m/z 394 [M(libre)+H]⁺

25 Los compuestos del Ejemplo 3 al Ejemplo 30 se

obtuvieron en el mismo proceso que en el Ejemplo 1.

[Tabla 1-1]

5

10

15

20

25

Ej. No.	Nombre del compuesto	Datos de propiedades físicas
3	3-fluoro-N-{1- [(2-oxo- 1,2,3,4- tetrahidro- quinolin-7- il)metil] piperidin-4- il}benzamida	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 1.46-1.59 (m, 2H), 1.73- 1.76 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H), 2.37-2.43 (m, 2H), 2.73-2.86 (m, 4H), 3.32-3.35 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 6.77-6.82 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.47 (td, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.28-8.33 (m, 1H), 10.00 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 382 [M+H] ⁺
4	3,5-difluoro- N-{1-[2-oxo- 1,2,3,4- tetrahidro- quinolin-7- il)metil]	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 1.45-1.57 (m, 2H), 1.73- 1.76 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.74-2.83 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.65-3.76 (m, 1H),

5		piperidin-4-il} benzamida	6.76-6.83 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 8.38 (d, J = 7.8, Hz, 1H), 10.00 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 400 [M+H] ⁺
10	5	3,4-difluoro-N-{1-[2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil] piperidin-4-il} benzamida	¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 1.46-1.57 (m, 2H), 1.73-1.76 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.73-2.84 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.65-3.75 (m, 1H), 6.76-6.82 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.46-7.56 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 8.0, 3.9 Hz, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H) 8.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 10.00 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 400 [M+H] ⁺
15			
20	6	4-fluoro-N-{1-[2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.51-1.62 (m, 2H), 1.97-2.07 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.57-2.68 (m, 2H), 2.77-2.91 (m, 2H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.94-
25			

5		piperidin-4-il}benzamida	407 (m, 1H), 6.01 (brs, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05-7.15 (m, 3H), 7.65 (brs, 1H), 7.78 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 2H); ESI/APCI MS m/z 382 [M+H] ⁺
10	7	3-cloro-N-(1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il} benzamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.55-1.65 (m, 2H), 1.94-2.05 (m, 2H), 2.10-2.22 (m, 2H), 2.57-2.68 (m, 2H), 2.78-2.90 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.95-4.08 (m, 1H), 6.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.90 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.65 (d, J = 7.8, Hz, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.88 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 398 [M+H] ⁺
15			
20			

[Tabla 1-2]

5

10

15

20

25

Ej. No.	Nombre del compuesto	Datos de propiedades físicas
8	3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.48-1.57 (m, 2H), 1.96-2.06 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.39 (m, 3H), 2.56-2.68 (m, 2H), 2.79-2.88 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.94-4.07 (m, 1H), 5.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 2H), 7.50 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 378 [M+H] ⁺
9	N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-(trifluorometil)benzamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.57-1.64 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.60-2.64 (m, 2H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.00-4.07 (m, 1H), 6.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H),

5

10

15

20

25

		7.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (brs, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.3 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 432 [M+H] ⁺
10	3,4-dicloro-N- {1-[(2-oxo- 1,2,3,4- tetrahidro- quinolin-7- il)metil] piperidin-4- il}benzamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.61-1.68 (m, 2H), 1.92-2.03 (m, 2H), 2.11-2.17 (m, 2H), 2.63-2.66 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.99- 4.05 (m, 1H), 6.61 (brs, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 2.1 Hz, 1H) 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 8.21 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 432 [M+H] ⁺
11	4-cloro-N-{1- [(2-oxo-1,2,3,4- tetrahidro- quinolin-7- il)metil] -4- il}benzamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.52-1.61 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.15-2.18 (m, 2H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.84-2.86 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.95-

5

10

15

20

		4.04 (m, 1H), 6.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 398 [M+H] ⁺
12	3,4-dicloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.59-1.69 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.15-2.17 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 2H), 2.88-2.90 (m, 2H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.97-4.07 (m, 1H), 6.54-6.60 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.03 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.29 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 432 [M+H] ⁺

[Tabla 1-3]

25

5

10

15

20

25

Ej. No.	Nombre del compuesto	Datos de propiedades físicas
13	N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-(trifluorometoxi)benzamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.55-1.65 (m, 2H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.15-2.18 (m, 2H), 2.59-2.66 (m, 2H), 2.86-2.88 (m, 2H), 2.94-2.96 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.96-4.08 (m, 1H), 6.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 8.11 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 448 [M+H] ⁺
14	4-fluoro-3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.53-1.61 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.11-2.19 (m, 2H), 2.30 (m, 3H), 2.60-2.64 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.96-4.03 (m, 1H), 6.07 (d, J =

5

10

15

20

25

	il}benzamida	7.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.07-7.10 (m, 1H), 7.54- 7.57 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 396 [M+H] ⁺
15	4-fluoro-N- (1-[(2-oxo- 1,2,3,4- tetrahidroqui -nolin-7- il)metil] piperidin-4- il)-3- (trifluoro- metil) benzamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.62-1.70 (m, 2H), 1.93- 2.02 (m, 2H), 2.14 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.54-2.64 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 4.01-4.08 (m, 1H), 6.79-6.89 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 8.05- 8.10 (m, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H) 8.56 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 450 [M+H] ⁺
16	4-metil-N-{1- [(2-oxo- 1,2,3,4- tetrahidro- quinolin-7- il)metil]	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.51-1.58 (m, 2H), 1.97- 2.02 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.59- 2.63 (m, 2H), 2.77-2.87 (m, 2H), 2.93 (t, J = 7.3 Hz,

5

10

15

20

	piperidin-4-il}benzamida	2H), 3.43 (s, 2H), 3.96-4.03 (m, 1H), 6.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 7.07-7.09 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H) 7.75 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 378 [M+H] ⁺
17	3-fluoro-4-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.51-1.64 (m, 2H), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.07-2.19 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.55-2.67 (m, 2H), 2.80-2.86 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.95-4.04 (m, 1H), 6.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18-7.27 (m, 1H), 7.38-7.50 (m, 2H), 8.07 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 396 [M+H] ⁺

[Tabla 1-4]

25

5

10

15

20

25

Ej. No.	Nombre del compuesto	Datos de propiedades físicas
18	3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-5-(trifluorometil)benzamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.66-1.79 (m, 2H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 3H), 2.87-2.98 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 4.03-4.12 (m, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 7.07-12 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.68 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 450 [M+H] ⁺
19	3,5-dimetoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.50-1.59 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.11-2.21 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 2H), 2.79-2.86 (m, 2H), 2.89-2.99 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.94-4.04 (m, 1H), 5.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.86 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H),

			7.05-7.12 (m, 1H), 7.63 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 424 [M+H] ⁺
5	20	N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-4-(trifluorometil)benzamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.52-1.62 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.13-2.19 (m, 2H), 2.60-2.64 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 4.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.18 (brs, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H) 7.72 (brs, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H); ESI/APCI MS m/z 432 [M+H] ⁺
10			
15			
20	21	N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-4-(trifluoro-	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.50-1.59 (m, 2H), 1.96-2.01 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 2H), 2.58-2.61 (m, 2H), 2.80-2.84 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.96-4.00 (m, 1H), 6.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H),
25			

5

10

15

20

	metil) benzamida	6.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H); ESI/APCI MS m/z 448 [M+H] ⁺
22	4-ciano-N-(1- [(2-oxo- 1,2,3,4- tetrahidro- quinolin-7- il)metil] piperidin-4- il)benzamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.60-1.67 (m, 2H), 1.96-2.03 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 2H), 2.59-2.63 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.00- 4.07 (m, 1H), 6.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.11 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 389 [M+H] ⁺

[Tabla 1-5]

5

10

15

20

25

Ej. No.	Nombre del compuesto	Datos de propiedades físicas
23	N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.51-1.61 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.57-2.68 (m, 2H), 2.80-2.87 (m, 2H), 2.91-2.99 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.97-4.06 (m, 1H), 6.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.68-7.78 (m, 3H); ESI/APCI MS m/z 364 [M+H] ⁺
24	2-(4-fluorofenil)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.28-1.39 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 2H), 2.57-2.64 (m, 2H), 2.66-2.76 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.49 (s,

5

10

15

20

25

	piperidin-4-il}acetamida	2H), 3.73-3.84 (m, 1H), 5.19-5.26 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.54 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 396 [M+H] ⁺
25	2-(3-meroxifenil)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.28-1.38 (m, 2H), 1.79-1.88 (m, 2H), 2.01-2.13 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 2H), 2.67-2.77 (m, 2H), 2.90-2.99 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.24-5.32 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.73-6.69 (m, 4H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.64 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 408 [M+H] ⁺

5

10

15

20

25

26	2-(4-metoxifenil)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.24-1.34 (m, 2H), 1.82 (dd, J = 12.6, 3.4 Hz, 2H), 2.00-2.09 (m, 2H), 2.56-2.64 (m, 2H), 2.64-2.76 (m, 2H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.73-3.82 (m, 4H), 5.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.83-6.88 (m, 3H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.94 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 408 [M+H] ⁺
27	N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-2,2-difenil-	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.31-1.41 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 2.07 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.57-2.66 (m, 2H), 2.66-2.77 (m, 2H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.83-3.90 (m, 1H),

5

10

	acetamida	4.89 (s, 1H), 5.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18-7.27 (m, 6H), 7.27-7.38 (m, 4H), 8.09 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 454 [M+H] ⁺
--	-----------	--

[Tabla 1-6]

15

20

25

Ej. No.	Nombre del compuesto	Datos de propiedades físicas
28	4-cloro-3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.55-1.66 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 2.59-2.67 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.96-4.06 (m, 1H), 6.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.89 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz,

5		1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 8.02 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 416 [M+H] ⁺
10	29	3-bromo-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl)methyl]piperidin-4-yl}benzamida
15		¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.56-1.67 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.59-2.67 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.97-4.05 (m, 1H), 6.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.09 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 442 [M+H] ⁺
20		
25	30	3-fluoro-5-
		¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ ,

5	metoxi-N-(1- [(2-oxo- 1,2,3,4- tetrahidro quinolin-7- il)metil] piperidin-4- il)benzamida	δ): 1.50-1.60 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.12- 2.20 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.80-2.88 (m, 2H), 2.91-2.99 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.94-4.02 (m, 1H), 5.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69-6.76 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.65 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 412 [M+H] ⁺
10		
15		

Ejemplo 31: Síntesis de 3-cloro-4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida

A una solución de DMF (2.50 mL) del compuesto (250 mg) obtenido en la Etapa 1-6, ácido 1-6,3-cloro-4-fluoro benzoico (191 mg), Et₃N (320 µL), HOBT•H₂O (222 mg) y EDC•HCl (222 mg) se agregan y la mezcla se agita a temperatura ambiente por tres días. A la mezcla de reacción, una solución saturada acuosa de NaHCO₃ se agrega y la solución se extrae cuatro veces con CHCl₃. Las capas orgánicas

combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [(gel de sílice 60 N, fase móvil: $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 0/100$ a 10/90; v/v) y (Chromatorex NH, fase móvil: CHCl_3) en este orden]. Al residuo, IPA se agrega a temperatura ambiente y la mezcla se agita por una hora. Se obtuvo un precipitado por filtración y lavó con IPA y hexano para obtener el compuesto titular (263 mg, un sólido incoloro).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1.53-1.64 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.94 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.93-4.04 (m, 1H), 6.18 (brs, 1H), 6.77 (s, 1 H), 6.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.67 (ddd, $J = 8.6, 4.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.83-7.95 (m, 2H); ESI/APCI MS m/z 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los compuestos de los Ejemplos 32 a 47 se obtuvieron en el mismo proceso que en el Ejemplo 31.

[Tabla 2-1]

Ej. No.	Nombre del compuesto	Datos de propiedades físicas
32	3-acetil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-	^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1.54-1.64 (m, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.11-2.21 (m, 2H),

5	il)metil] piperidin-4- il}benzamida	2.58-2.68 (m, 5H), 2.81-2.90 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.96-4.10 (m, 1H), 6.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 1H), 7.74 (brs, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.3 Hz, 1H) 8.31 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 406 [M+H] ⁺
10		
15		
20	33 3,4,5-trifluoro- N-{1-[(2-oxo- 1,2,3,4- tetrahidro- quinolin-7- il)metil] piperidin-4-il}- 3- (trifluorometil) benzamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCL ₃ , δ): 1.52-1.63 (m, 2H), 1.96-2.01 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 2H), 2.81-2.90 (m, 2H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.92-4.05 (m, 1H), 6.16 (brs, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.90
25		

5		(d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.74 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 418 [M+H] ⁺
10	34	3-etoxi-N-{1- [(2-oxo-1,2,3,4- tetrahidro- quinolin-7- il)metil] piperidin-4- il}benzamida
15		¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.41 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.50-1.59 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 2H), 2.16-2.18 (m, 2H), 2.59-2.66 (m, 2H), 2.83-2.86 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.95-4.03 (m, 1H), 4.07 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.98-6.05 (m, 1H), 6.74 (brs, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H) 7.23-7.27 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.60 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 408
20		
25		

		[M+H] ⁺
5	35	4-fluoro-3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida
10		¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.55-1.63 (m, 2H), 2.03-2.05 (m, 2H), 2.14-2.23 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 2H), 2.84-2.91 (m, 2H), 2.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.47 (brs, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.98-4.05 (m, 1H), 6.07 (brs, 1H), 6.78 (brs, 1H), 6.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.22 (brs, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.73 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 412 [M+H] ⁺
20	36	3-cloro-5-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)metil]
25		¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.54-1.64 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 2H), 2.15-2.18 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 2H), 2.82-2.90 (m, 2H),

5

10

	piperidin-4-il}benzamida	2.92-2.99 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.95-4.04 (m, 1H), 6.24 (brs, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.81 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 416 [M+H] ⁺
--	--------------------------	---

[Tabla 2-2]

15

20

25

Ej. No.	Nombre del compuesto	Datos de propiedades físicas
37	3-ciano-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.58-1.69 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.16-2.19 (m, 2H), 2.59-2.69 (m, 2H), 2.88-2.92 (m, 2H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.97-4.09 (m, 1H), 6.53 (brs,

5

10

15

20

25

		1H), 6.79 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.05-8.06 (m, 2H), 8.15 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 389 [M+H] ⁺
38	5-cloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-carboxamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCL ₃ , δ): 1.64-1.76 (m, 2H), 1.91-2.03 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 2H), 2.59-2.68 (m, 2H), 2.87-2.92 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 4.02-4.12 (m, 1H), 6.83-6.91 (m, 2H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.13 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.66 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.70 (brs, 1H), 8.96 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 399 [M+H] ⁺

5	39	3-cloro-5-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.52-1.65 (m, 2H), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.11-2.18 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 2H), 2.82-2.88 (m, 2H), 2.91-2.98 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.96-4.03 (m, 1H), 6.21-6.28 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.90 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 428 [M+H] ⁺
20	40	2-(3-fluorofenil)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.31-1.40 (m, 2H), 1.81-1.87 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 2H), 2.58-2.63 (m, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.75-3.82
25			

5

10

15

20

25

	il}acetamida	(m, 1H), 5.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.95-7.03 (m, 3H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H) 7.89 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 396 [M+H] ⁺
41	2-(metoxifenil)- N-{1-[(2-oxo- 1,2,3,4- tetrahydro- quinolin-7- il)metil] piperidin-4- il}acetamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.24-1.33 (m, 2H), 1.77-1.85 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.64-2.73 (m, 2H), 2.92 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.53-5.60 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 6.91-6.94 (m, 1H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.55 (s, 1H);

		ESI/APCI MS m/z 408
		[M+H] ⁺

[Tabla 2-3]

5

10

15

20

25

Ej. No.	Nombre del compuesto	Datos de propiedades físicas
42	2-(3,4difluorofenil)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.33-1.43 (m, 2H), 1.83-1.88 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 2H), 2.59-2.63 (m, 2H), 2.75 (brs, 2H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.39 (brs, 2H), 3.45-3.48 (m, 2H), 3.76-3.81 (m, 1H), 5.39 (brs, 1H), 6.71 (brs, 1H), 6.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 3H), 7.63 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 414 [M+H] ⁺
43	4-cloro-3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.50-1.61 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 241 (s, 3H),

5

10

15

20

25

	quinolin-7-il)metil] piperidin-4-il)-3-(trifluorometil) benzamida	2.58-2.65 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.95-4.04 (m, 1H), 6.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.88-6.93 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 412 [M+H] ⁺
44	2-(2-fluorofenil)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil] piperidin-4-il}acetamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.28-1.43 (m, 2H), 1.79-1.90 (m, 2H), 2.02-2.13 (m, 2H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.83-3.00 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.74-3.82 (m, 1H), 3.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.56

		(brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 396 [M+H] ⁺
5	45	2-(4-clorofenil)2-
10		metil-N-{1-[(2-
		oxo-1,2,3,4-
		tetrahidro-
		quinolin-7-
		il)metil]
		piperidin-4-
		il}propionamida
15		¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.21-1.30 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.76-1.83 (m, 2H), 2.10-2.10 (m, 2H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.63-2.69 (m, 2H), 2.88- 2.96 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.68-3.77 (m, 1H), 4.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.68 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 440 [M+H] ⁺
20	46	2-(3-cloro-4-
		fluorofenoxi)-
		N-{1-[(2-oxo-
		1,2,3,4-
		tetrahidro-
		quinolin-7-
		il)metil]
25		piperidin-4-
		¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.45-1.55 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 2.08- 2.17 (m, 2H), 2.59-2.66 (m, 2H), 2.74-2.82 (m, 2H), 2.91-2.98 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.86-3.94 (m, 1H), 4.41 (s, 2H),

5

	il}acetamida	6.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.75-6.79 (m, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 446 [M+H] ⁺
--	--------------	---

[Tabla 2-4]

10

15

20

25

Ej. No.	Nombre del compuesto	Datos de propiedades físicas
47	2-(3-clorofenoxy)- N-{1-[(2-oxo- 1,2,3,4-tetrahydro- quinolin-7-il)metil] piperidin-4-il}acetamida	¹ H RMN (600 MHz, CDCl ₃ , δ): 1.45-1.55 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 2H), 2.56-2.66 (m, 2H), 2.73-2.84 (m, 2H), 2.87-2.99 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.84-3.96 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 6.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz,

5

		1H), 6.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.53 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 428 [M+H] ⁺
--	--	---

Ejemplo 48: Síntesis de 3-cloro-4-fluoro-N-{1-[(1-metil-2-
10 oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-
il)benzamida

Etapa 48-1: A una solución de DMF (20 mL) del
compuesto (1.25 g) obtenido en la Etapa 1-3, NaH (0.29 g) se
agrega bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agita por
15 30 minutos. A la mezcla se agrega MeI (1.12 g) y la mezcla
se agita a temperatura ambiente por 12 horas. Después de
agregar el agua, la mezcla de reacción se extrae tres veces
con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con
agua y salmuera, secaron sobre MgSO₄ y concentraron bajo
20 presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía
en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil: EtOAc/hexano =
30/70 a 50/50; v/v) para obtener 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-7-carbonitrilo (0.94 g, como un sólido
incoloro).

25 ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, δ): 2.64-2.73 (m, 2H), 2.92-

3.04 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H); EI MS m/z 186 [M]⁺.

Etapa 48-2: Del compuesto (0.92 g) obtenido en la Etapa 48-1, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-7-carbaldehído (0.93 g, aceite amarillo claro) se obtiene en el mismo proceso como en la Etapa 1-4.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, δ): 2.69-2.75 (m, 2H), 3.00-3.06 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 1H), 10.02 (s, 1H); EI MS m/z 189 [M]⁺.

Etapa 48-3: A una solución CHCl₃ (20 mL) del compuesto (0.93 g) obtenido en la Etapa 48-2, ter-butil piperidin-4-ilcarbamato (0.82 g) y AcOH (0.27 g), NaBH(OAc)₃ (1.30 g) se agregan a temperatura ambiente y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 12 horas. Después de agregarse una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se separan una capa de agua y una capa orgánica. La capa de agua se extrae tres veces con CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Chromatorex NH, fase móvil: EtOAc/hexano = 50/50; v/v) para obtener ter-butil{1-[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il) metil]piperidin-4-il}carbamato (0.78 g, incoloro amorfo).

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, δ): 1.37-1.44 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.84-1.97 (m, 2H), 2.07-2.13 (m, 2H), 2.60-2.68 (m,

2H), 2.75-2.84 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.42-3.55 (m, 3H), 4.44 (brs, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H); ESI/APCI MS m/z 374 [M+H]⁺.

Etapa 48-4: Del compuesto (0.77 g) obtenido en la
5 Etapa 48-3, 7-[(4-aminopiperidin-1-il)metil]-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0.57 g, un sólido incoloro) se obtuvo en el mismo proceso que en la Etapa 1-6.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, δ): 1.33-1.45 (m, 2H), 1.76-1.82 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 2H), 2.66-2.71
10 (m, 1H), 2.79-2.85 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H); ESI/APCI MS m/z 274 [M+H]⁺.

Etapa 48-5: Del compuesto (200 mg) obtenido en la Etapa 48-4 y ácido 3-cloro-4-fluorobenzoico (141 mg), el
15 compuesto titular (183 mg, un sólido incoloro) se obtiene en el mismo proceso que en el Ejemplo 31.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, δ): 1.51-1.58 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 2H), 2.18 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.60-2.68 (m, 2H), 2.83-2.91 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.94-4.02 (m,
20 1H), 5.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 8.6, 4.5, 2.1 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 6.9, 2.3 Hz, 1H); ESI/APCI MS m/z 430 [M+H]⁺.

Ejemplo 49: Síntesis de 3-cloro-4-fluoro-N-({1-[(2-oxo-
25 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-

il)metil)benzamida

Etapa 49-1: Del compuesto (0.87 g) obtenido en la Etapa 1-4 y ter-butil (piperidin-4-ilmetil)carbamato (0.88 g), ter-butil({1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}metil) carbamato (0.68 g, un sólido incoloro) se obtiene en el mismo proceso que en el Etapa 48-3.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1.20-1.31 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.43-1.45 (m, 1H), 1.61-1.67 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.60-2.67 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 2H), 2.99-3.05 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 4.56-4.63 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 49-2: Del compuesto (0.66 g) obtenido en la Etapa 49-1, 7-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0.35 g, un amorfo incoloro) se obtiene en el mismo proceso que en el Etapa 1-6.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1.17-1.30 (m, 2H), 1.27-1.33 (m, 1H), 1.66-1.73 (m, 2H), 1.90-1.97 (m, 2H), 2.56-2.60 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 2H), 2.85-2.92 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.16 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 49-3: Del compuesto (211 mg) obtenido en la Etapa 49-2 y ácido 3-cloro-4-fluorobenzoico (145 mg), se obtuvo

el compuesto titular (120 mg, un sólido incoloro) en el mismo proceso que en el Ejemplo 31.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, δ): 1.29-1.40 (m, 2H), 1.59-1.67 (m, 1H), 1.68-1.74 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 2H), 2.86-2.91 (m, 2H), 2.91-2.96 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 6.07-6.13 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (brs, 1H), 7.64 (ddd, J = 8.4, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H); ESI/APCI MS m/z 430 [M+H]⁺.

Ejemplo 50: Síntesis de 3-metoxi-N-{1-[2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)etil]piperidin-4-il}benzamida

Etapas 50-1: Una mezcla de Ph₃PCH₂OMe•Br (4.97 g) incluyendo NaNH₂ en THF (20 mL) se agita bajo enfriamiento con hielo por 10 minutos. A la mezcla, una solución THF (80 mL) del compuesto (1.00 g) obtenida en la Etapa 1-4 se agregó lentamente por gotas. Después de terminar la adición por gotas, la mezcla se agita a temperatura ambiente por 4 horas. A la mezcla de reacción, una solución NaHCO₃ acuosa saturada se agrega y la solución se extrae una vez con EtOAc y dos veces con CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre MgSO₄ y concentra bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil: EtOAc/hexano = 20/80 a 40/60; v/v) para obtener 7-(2-metoxiethenil)-3,4-

dihidroquinolin-2(1H)-ona (0.60 g, un sólido incoloro).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , δ): 2.48-2.76 (m, 2H), 2.79-3.07 (m, 2H), 3.59-3.84 (m, 3H), 5.10-7.18 (m, 5H), 8.17-8.76 (m, 1H); ESI/APCI MS m/z 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Etapa 50-2: A una solución THF (11.8 mL) del compuesto (590 mg) obtenido en la Etapa 50-1, HCl concentrado (8.9 mL) se agrega bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agita a la misma temperatura por una hora. A la mezcla de reacción, un K_2CO_3 saturado se agrega y la solución se extrae
10 con CHCl_3 . La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 y concentra bajo presión reducida para obtener (2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)acetaldehído (0.51 g, incoloro amorfo).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , δ): 2.60-2.70 (m, 2H), 2.91-
15 3.01 (m, 2H), 3.57-3.76 (m, 2H), 6.58-7.20 (m, 3H), 9.72-9.77 (m, 1H); EI MS m/z 189 $[\text{M}]^+$.

Etapa 50-3: A una suspensión de DMF (780 mL) de ter-butil 4-aminopiperidin-1-carboxilato (78.0 g) y ácido 3-metoxibenzoico (65.2 g), Et_3N (130 mL), $\text{HOBt}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (71.7 g) y
20 $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ (82.8 g) se agregan y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 12 horas. H_2O (1.56 L) se agrega y la mezcla se agita en un baño de agua por 1.5 horas. El precipitado se filtra para obtener ter-butil 4-[(3-metoxibenzoil)amino]piperidin-1-carboxilato (126 g, una
25 sustancia sólida incolora). A una suspensión de EtOAc (900

mL) del compuesto obtenido en el proceso anterior, solución HCl/EtOAc 4 M (900 mL) se agrega y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 4 horas. La solución de reacción se concentra bajo presión reducida, y posteriormente, CHCl₃ (2.00 L) y solución NaOH acuosa 2 M (1.00 L) se agregan al residuo y la mezcla se agita por 15 minutos. Una capa de agua se separa de una capa orgánica y posteriormente extrae dos veces con CHCl₃ (800 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron bajo presión reducida para obtener 3-metoxi-N-piperidin-4-ilbenzamida (87.8 g, sólido amarillo claro).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃, δ): 1.30-1.52 (m, 2H), 1.97-2.12 (m, 2H), 2.75 (dt, J = 12.0, 2.4 Hz, 2H), 3.11 (dt, J = 12.8, 3.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.96-4.18 (m, 1H), 6.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98-7.07 (m, 1H), 7.21-7.38 (m, 3H); ESI MS m/z 235, [M+H]⁺.

Etapa 50-4: Del compuesto (0.51 g) obtenido en la Etapa 50-2 y el compuesto (0.57 g) obtenido en la Etapa 50-3, el compuesto titular (0.22 g, un sólido incoloro) se obtiene en el mismo proceso que en el Etapa 48-3.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, δ): 1.50-1.62 (m, 2H), 2.00-2.11 (m, 2H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.54-2.65 (m, 4H), 2.72-2.78 (m, 2H), 2.88-2.99 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.96-4.06 (m, 1H), 5.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.79-6.86 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H),

7.22-7.28 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.80 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 408 [M+H]⁺.

Ejemplo 51: Síntesis de 3-cloro-4-fluoro-N-{1-[1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)etil]piperidin-4-il}benzamida

5 Etapa 51-1: A una solución THF (150 mL) del compuesto (1.25 g) obtenido en la Etapa 1-4, una solución de MeMgBr Et₂O 3 M se agrega y la mezcla se agita a temperatura ambiente por una hora. A la mezcla de reacción, una solución NH₄Cl acuosa saturado se agrega y la mezcla se agita por una
10 hora y después se separa una capa orgánica. La capa de agua se extrae tres veces con CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron bajo presión reducida. Posteriormente, IPE se agrega al residuo y la mezcla se agita por 10 minutos. La precipitación se filtró
15 para obtener 7-(1-hidroxietil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (1.02 g, sólido amarillo claro).

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, δ): 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.59-2.67 (m, 2H), 2.91-3.01 (m, 2H), 4.81-4.91 (m, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.57
20 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 192 [M+H]⁺.

Etapa 51-2: A una solución de CHCl₃ (120 mL) del compuesto (1.00 g) obtenido en la Etapa 51-1, MnO₂ (13.6 g) se agrega y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un cojín
25 de Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida.

El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil MeOH/CHCl₃ = 0/100 a 10/90; v/v) para obtener 7-acetil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0.58 g, un sólido incoloro).

5 ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, δ): 2.56-2.62 (m, 3H), 2.62-2.72 (m, 2H), 2.99-3.09 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.51-7.65 (m, 1H), 8.18 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 190 [M+H]⁺.

Etapa 51-3: A una solución de CHCl₃ (350 mL) de
10 ter-butil 4-aminopiperidin-1-carboxilato (35.0 g), Et₃N (122 mL) y 3-cloro-4-fluorobenzoyl cloruro (37.1 g) se agrega bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agita a la misma temperatura por 1.5 horas. A la mezcla de reacción, se agregó una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y la solución
15 se extrae tres veces con CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron bajo presión reducida para obtener ter-butil 4-[(3-cloro-4-fluorobenzoyl)amino]piperidin-1-carboxilato (62.0 g). A una
20 suspensión EtOAc (300 mL) del compuesto obtenido, una solución HCl/EtOAc 4 M (300 mL) se agrega y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y solución de NaOH acuosa 1 M (300 mL) se agrega al residuo y la solución
25 se extrae tres veces con CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentraron bajo presión

reducida. El residuo se suspende en EtOAc/hexano (200 mL, 1/1; v/v) y la mezcla se agita por una hora. El precipitado se filtra para obtener 3-cloro-4-fluoro-N-piperidin-4-ilbenzamida (37.7 g, un sólido incoloro).

5 ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃, δ): 1.30-1.53 (m, 2H), 1.94-2.12 (m, 2H), 2.75 (td, J = 12.0, 2.4 Hz, 2H), 3.10-3.14 (m, 2H), 3.93-4.17 (m, 1H), 5.87-6.09 (m, 1H), 7.19 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59-7.70 (m, 1H), 7.83 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 1H); ESI MS m/z 257, [M+H]⁺.

10 Etapa 51-4: A una solución de MeOH (15 mL) del compuesto (206 mg) obtenido en la Etapa 51-2, el compuesto (560 mg) obtenido en la Etapa 51-3 y AcOH (327 mg), NaBH₃CN (274 mg) se agrega a temperatura ambiente y la mezcla se somete a reflujo por 12 horas. Después de que la mezcla de
15 reacción se enfría a temperatura ambiente, NaBH₃CN (274 mg) se agrega y la mezcla se somete a reflujo por 72 horas. Después de que se agrega una solución NaHCO₃ acuosa saturada, una capa de agua y una capa orgánica se separan. La capa de agua se extrae tres veces con CHCl₃. Las capas orgánicas
20 combinadas se secaron sobre MgSO₄ y concentran bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [(gel de sílice 60 N, fase móvil: MeOH/CHCl₃ = 0/100 a 20/80; v/v) y (Chromatorex NH, fase móvil MeOH/CHCl₃ = 0/100 a 10/90; v/v) en este orden] para obtener el compuesto
25 titular (7 mg, un sólido incoloro).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1.30-1.37 (m, 3H), 1.44-1.64 (m, 2H), 1.89-2.20 (m, 4H), 2.60-2.67 (m, 2H), 2.72-3.07 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 2H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.88-3.98 (m, 1H), 6.10 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (ddd, $J = 8.7, 4.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.79 (brs, 1H), 7.85 (dd, $J = 6.9, 2.3$ Hz, 1H); ESI/APCI MS m/z 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 52: Síntesis de N-{1-[(8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-metoxibenzamida

Etapa 52-1: A una solución de MeOH (10.0 mL) del compuesto (1.00 g) obtenido en la Etapa 1-4, NaBH_4 (216 mg) se agrega bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agita a la misma temperatura por 30 minutos. A la mezcla de reacción, una solución NaHCO_3 acuosa saturada se agrega y la mezcla se concentra bajo presión reducida. Posteriormente, H_2O se agrega al residuo y la solución se extrae tres veces con CHCl_3 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil: $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 0/100$ a 10/90; v/v) para obtener 7-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (550 mg, un sólido incoloro).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , δ): 2.56-2.61 (m, 2H), 2.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H),

6.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.90 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 178 $[M+H]^+$.

Etapa 52-2: A una solución de $CHCl_3$ (30.0 mL), el compuesto (670 mg) obtenido en la Etapa 52-1, Ac_2O (536 μL),
5 DMAP (20.0 mg) y Et_3N (1.05 mL) se agregan bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 45 minutos. A la mezcla de reacción, una solución $NaHCO_3$ acuosa saturada se agrega y la solución se extrae tres veces con $CHCl_3$. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4
10 y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil: $MeOH/CHCl_3 = 0/100$ a $10/90$; v/v) para obtener (2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil acetato (767 mg, un sólido amarillo claro).

15 1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 2.09 (s, 3H), 2.61-2.65 (m, 2H), 2.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.72 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 220 $[M+H]^+$.

Etapa 52-3: A una solución CH_3CN (22.0 mL) del
20 compuesto (958 mg) obtenido en la Etapa 52-2, 1-fluoro-4-hidroxi-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bistetrafluoro borato (1.91 g) se agrega y la mezcla se agita a temperatura ambiente por tres días. Después de que se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida, el residuo se
25 purifica por cromatografía en columna (gel de sílice 60 N,

fase móvil: MeOH/CHCl₃ = 0/100 a 10/90; v/v) para obtener el sólido A y el sólido B. A una solución de MeOH (2.00 mL) del sólido A, K₂CO₃ (69.0 mg) se agrega y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 2 horas. A la mezcla de reacción se
5 agrega H₂O, la mezcla se concentra bajo presión reducida y extrae tres veces con CHCl₃. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice 60 N, fase móvil:
10 MeOH/CHCl₃ = 0/100 a 15/85; v/v) para obtener 8-fluoro-7-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (37.0 mg, un sólido incoloro).

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, δ): 2.63-2.66 (m, 2H), 2.98-3.01 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02
15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 196 [M+H]⁺.

En la misma forma, a partir del sólido B, se obtuvo 6-fluoro-7-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (76.0 mg, una sustancia sólida incolora).

20 ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃, δ): 2.60-2.62 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 6.79 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.38 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 196 [M+H]⁺.

Etapa 52-4: A una solución de 8-fluoro-7-
25 (hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (39.0 mg)

obtenido en la Etapa 52-3 in CHCl_3 (6.00 mL) y acetona (6.00 mL), MnO_2 (152 mg) se agrega y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 2 días. La mezcla de reacción se filtra por Celite y el filtrado se concentra bajo presión
5 reducida para obtener 8-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-7-carbaldehído (40.0 mg, un sólido incoloro).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , δ): 2.68-2.71 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60 (brs, 1H), 10.29 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 194 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
10

Etapa 52-5: Del compuesto (40.0 mg) obtenido en la Etapa 52-4 y 3-metoxi-N-(piperidin-4-il)benzamida (73.0 mg), se obtuvo un sólido en el mismo proceso que en el Etapa 1-5.
15 Al sólido obtenido, IPA se agrega a temperatura ambiente y la mezcla se agita por una hora. El precipitado se filtró, lavó con IPA y hexano para obtener el compuesto titular (8.0 mg, un sólido incoloro).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1.47-1.60 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.63-2.67 (m, 2H), 2.87 (brs, 2H), 2.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.57 (brs, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.99 (brs, 1H), 5.91 (brs, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.51 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
20

25 Ejemplo 53: Síntesis de N-{1-[(6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-
metoxibenzamida

Etapa 53-1: A partir de 6-fluoro-7-(hidroximetil)-
3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (76.0 mg) obtenida en la Etapa
5 52-3, 6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbaldehído
(32.0 mg, un sólido incoloro) se obtiene en el mismo proceso
que en la Etapa 52-4.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , δ): 2.63-2.66 (m, 2H), 3.02-
3.05 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 5.5$ Hz,
10 1H), 7.54 (brs, 1H), 10.30 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 194
[$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Etapa 53-2: Del compuesto (32.0 mg) que se obtiene
en la Etapa 53-1 y 3-metoxi-N-(piperidin-4-il)benzamida (58.0
mg), se obtiene el compuesto titular (38.0 mg, un sólido
15 incoloro) en el mismo proceso que en la Etapa 52-5.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1.51-1.62 (m, 2H), 2.00-
2.05 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 2H), 2.59-2.63 (m, 2H), 2.81-2.88
(m, 2H), 2.93 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.52 (brs, 2H), 3.84 (s,
3H), 4.00 (brs, 1H), 5.97 (brs, 1H), 6.76 (d, $J = 5.5$ Hz,
20 1H), 6.86 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz,
(1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H);
ESI/APCI MS m/z 412 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Referencia 1: Síntesis de 3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-
tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida

25 Etapa R1-1: A una suspensión de 7-hidroxi-3,4-

dihidroquinolin-2(1H)-ona (200 g) en CHCl_3 (2.0 L) se agrega piridina (212 g) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Tf_2O (344 g) se agrega a la mezcla sobre 35 minutos, manteniendo la temperatura inferior a 10 grados C. Después, se deja que la mezcla caliente a 15 grados C durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfría a 0 grados C y neutraliza por adición de agua (2.0 L). La capa orgánica se separa, lava con KHSO_4 saturado acuoso y agua dos veces, seca sobre Na_2SO_4 y concentra para obtener 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-iltrifluorometansulfonato como un sólido amarillo pálido (346 g).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3 , δ): 2.63-2.72 (m, 2H), 2.96-3.05 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.4$, 2.2 Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 8.83 (brs, 1H); ESI/APCI MS m/z 294 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Etapa R1-2: La mezcla de 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-iltrifluorometansulfonato (338 g), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (134 g) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (33.5 g) en DMF (3.0 L) se calienta a 100 grados C por 4 horas y enfría a temperatura ambiente. A la mezcla, se agregan $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (134 g) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12.7 g) y la mezcla se agita a 100 grados C por 2 horas. Después de enfriar a 60 grados C, la mezcla de reacción se filtra a través de un cojín de Celite. El filtrado se concentra para obtener un sólido. El sólido se lava con EtOAc dos veces para obtener 2-oxo-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-7-carbonitrilo como un sólido amarillo pálido (165 g).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.43-2.45 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 10.29 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 171 [M-H]⁻.

Etapa R1-3: A una suspensión de 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbonitrilo (160 g) en HCO₂H (1.6 L) se agrega Catalizador Níquel Raney (fango en agua, 160 g) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se calienta a 100 grados C por 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra a través de un cojín de Celite y lava con HCO₂H. El filtrado se concentra para obtener un sólido. El sólido se agita con agua (1.3 L) y filtra para obtener 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbaldehído como un sólido café pálido (156 g).

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.43-2.45 (m, 2H), 2.94 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 9.87 (s, 1H), 10.29 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 176 [M+H]⁺.

Etapa R1-4: A una solución de ter-butil 4-aminopiperidin-1-carboxilato (150 g) y Et₃N (209 mL) en IPA (1.0 L) se agrega cloruro de 3-metoxibenzoilo (102 mL) durante 40 minutos bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 2 horas. Después de enfriar

a 0 grados C, HCl acuoso 12 M (0.5 L) se agrega a la mezcla durante 30 minutos y la mezcla se agita a 50 grados C por 1 hora. Después de enfriar a 0 grados C, NaOH acuoso 12 M (0.5 L) y agua (0.4 L) se agregan durante 40 minutos a la mezcla
5 de reacción. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre MgSO_4 y concentraron para obtener 3-metoxi-N-(piperidin-4-il)benzamida como un sólido café claro (160 g).

10 ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6 , δ): 1.52-1.61 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 2.71 (td, $J = 12.3, 2.5$ Hz, 2H), 3.06-3.15 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.84-4.02 (m, 1H), 7.07 (ddd, $J = 8.0, 2.5, 0.92$ Hz, 1H), 7.33-7.46 (m, 3H), 8.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); ESI/APCI MS m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

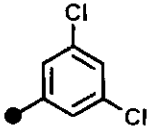
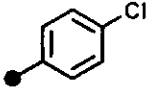
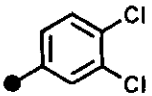
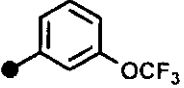
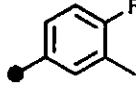
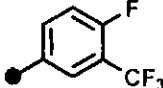
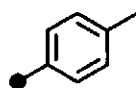
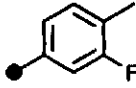
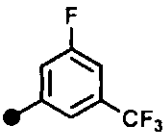
15 Etapa R1-5: A una suspensión de 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbaldehído (135 g) en CHCl_3 (1.4 L) se agregan 3-metoxi-N-(piperidin-4-il)benzamida (190 g) y AcOH (45 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 2 horas. Después de enfriar a 0
20 grados C, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ se agrega en porciones. La mezcla se agita a temperatura ambiente por 19 horas. Después de enfriar a 0 grados C, NaOH acuoso 8 M (0.5 L) y agua (0.5 L) se agregan a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separa, lava con agua y salmuera, seca sobre MgSO_4 y
25 concentra para obtener un sólido incoloro. El sólido se

suspende en EtOAc (3.0 L) y la mezcla se somete a reflujo por 1 hora y enfría a temperatura ambiente. El precipitado se filtra para obtener un sólido incoloro. El sólido se suspende de nuevo en EtOAc (2.4 L), y la mezcla se somete a reflujo por 1 hora y enfría temperatura ambiente. El precipitado se filtra para obtener el compuesto titular como un sólido incoloro (229 g).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3 , δ): 1.48-1.62 (m, 2H), 1.94-2.06 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 2H), 2.78-2.87 (m, 2H), 2.90-2.99 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.94-4.05 (m, 1H), 6.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 7.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 8.00 (s, 1H); ESI/APCI MS m/z 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

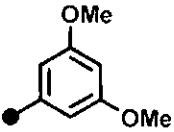
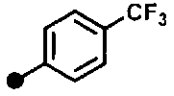
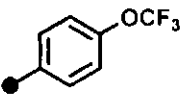
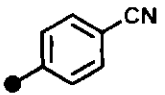
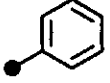
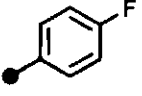
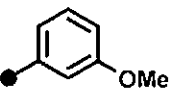
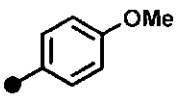
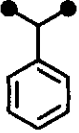
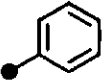
[0075]

[Tabla 3-2]

Ejemplo	A ¹	A ²	A ³	R	X	Y	Z	W	Cy	Sal
10	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
11	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
12	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
13	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
14	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
15	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
16	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
17	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
18	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre

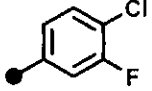
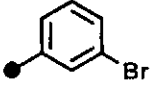
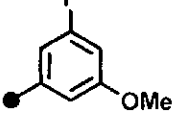
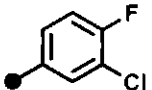
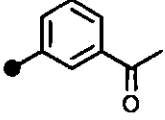
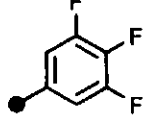
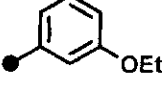
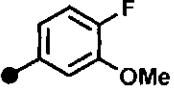
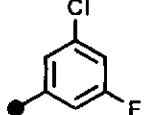
[0076]

[Tabla 3-3]

Ejemplo	A ¹	A ²	A ³	R	X	Y	Z	W	Cy	Sal
19	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
20	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
21	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
22	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
23	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
24	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	CH ₂	Enlace		Libre
25	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	CH ₂	Enlace		Libre
26	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	CH ₂	Enlace		Libre
27	H	H	H	H	CH ₂	Enlace		Enlace		Libre

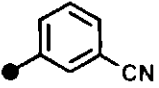
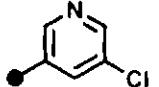
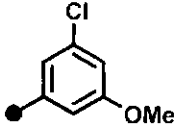
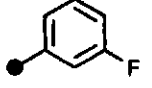
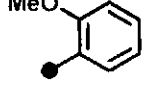
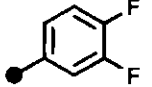
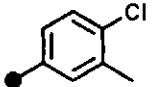
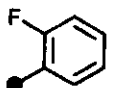
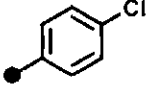
[0077]

[Tabla 3-4]

Ejemplo	A ¹	A ²	A ³	R	X	Y	Z	W	Cy	Sal
28	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
29	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
30	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
31	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
32	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
33	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
34	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
35	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
36	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre

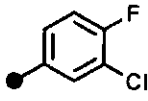
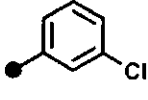
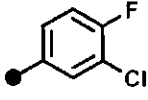
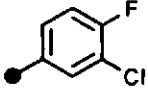
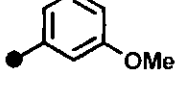
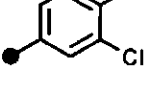
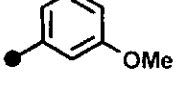
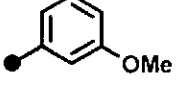
[0078]

[Tabla 3-5]

Ejemplo	A ¹	A ²	A ³	R	X	Y	Z	W	Cy	Sal
37	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
38	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
39	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
40	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	CH ₂	Enlace		Libre
41	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	CH ₂	Enlace		Libre
42	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	CH ₂	Enlace		Libre
43	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
44	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	CH ₂	Enlace		Libre
45	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	CMe ₂	Enlace		Libre

[0079]

[Tabla 3-6]

Ejemplo	A ¹	A ²	A ³	R	X	Y	Z	W	Cy	Sal
46	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	CH ₂	O		Libre
47	H	H	H	H	CH ₂	Enlace	CH ₂	O		Libre
48	H	H	H	Me	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
49	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂	Enlace	Enlace		Libre
50	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
51	H	H	H	H	CHMe	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
52	H	H	F	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre
53	H	F	H	H	CH ₂	Enlace	Enlace	Enlace		Libre

Ejemplo 54 (Prueba de evaluación de calcio para MCH1R)

Un ensayo FDSS puede medir la concentración de calcio intracelular y puede evaluar la actividad receptora acoplado a Gq utilizando la concentración de calcio como un índice. Por ejemplo, el ensayo puede determinar si un analito es un antagonista, un agonista inverso o un agonista para un receptor acoplado a Gq. El sistema FDSS6000™ (Hamamatsu Photonics K.K.) se diseña para realizar evaluación con base en funcionalidad tal como medición de calcio intracelular para monitoreo o supervisión de alto rendimiento. Liberación de calcio intracelular por activación de un receptor acoplado a Gq puede ser medida fluorométricamente al incorporar un indicador de calcio (tal como Fluo4) en células. Por otra parte, el ensayo no puede medir la activación de receptores acoplados a -Gi y -Go, debido a que la activación no está asociada con rutas de señalización de calcio.

Fluorescencia intracelular puede ser medida en forma rápida y sucesiva en una microplaca de 96-pozos o una microplaca de 384-pozos utilizando un sistema lector de placas para formación de imagen fluorométrica. FDSS6000™ puede medir simultáneamente fluorescencia en todos los pozos en forma sensible, precisa y en segundos. Este sistema es ideal para análisis funcional en células tales como supervisión de un flujo de calcio intracelular generado

dentro de varios segundos después de activación de un receptor acoplado a -Gq.

Método de Prueba

El día anterior a la prueba, células que expresan
5 en forma estable MCH1R activo no endógeno se sembraron en una microplaca de 96-pozos a 3×10^4 células por pozo. 100 μ L por pozo de un medio (medio Eagle modificado con Dulbecco que contiene 10% suero bovino fetal, glutamina 2 mM, piruvato de sodio 1 mM y 0.5 mg/mL de G418, pH = 7.4) se emplea para
10 cultivo. El día de la prueba, el medio se retira y un amortiguador de ensayo {solución de sal balanceada de Hank que contiene HEPES 20 mM, probenecid 0.5 mM, 0.05 mg/mL de amaranto y albúmina de suero bovino a 0.2% (BSA), pH = 7.4} que contiene Fluo4-AM 2 μ M y Pluronic F127 0.04% se agrega a
15 100 μ L por pozo, seguido por incubación en un incubador de CO₂ al 5% a 37 grados C por 30 minutos. Un amortiguador de ensayo que contiene cada concentración de MCH se agrega a 50 μ L por pozo, y cambios transitorios en la concentración de calcio intracelular inducidos por MCH se supervisaron
20 utilizando FDSS6000™ en Ex. 488 nm y Em. 530 nm por 180 segundos. Al probar la actividad antagonista del analito, MCH se agrega a una concentración final de 50 nM. Una curva de inhibición se prepara con diversas concentraciones del analito, y la concentración del analito que inhibe 50% del
25 aumento en calcio intracelular cuando MCH 50 nM se agrega

(valor IC₅₀) se calcula utilizando el Programa para análisis de datos Origin Ver. 6.

De los compuestos de la presente invención, los compuestos que tienen un valor IC₅₀ de 50 nM o menos se muestran a continuación:

Ejemplos Nos. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 15, 18, 19, 23, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 38, 39, 43, 46, 47, 51 y 53.

Además, los valores IC₅₀ de algunos compuestos de la presente invención se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

15

20

Ejemplo No.	IC ₅₀ (nM)
2	6.22
3	10.9
5	1.50
7	9.08
8	19.2
19	3.85
27	19.7

25

Ejemplo No.	IC ₅₀ (nM)
32	10.7
33	1.96
37	18.3

38	18.8
46	4.34
51	1.07
53	39.3

5

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

El compuesto de la presente invención tiene acción antagonista de receptor MCH y se utiliza como un fármaco o droga profiláctica o terapéutica para enfermedad asociada con MCH, y más específicamente, puede utilizarse como un fármaco o droga profiláctica o terapéutica para depresión, desórdenes de ansiedad (tales como desorden de ansiedad generalizado, desorden de tensión post-traumático, desorden pánico, desorden obsesivo-compulsivo o desorden de ansiedad social), desorden de déficit de atención, manía, enfermedad depresiva maníaca, esquizofrenia, desórdenes anímicos, tensión (estrés), desórdenes de sueño, ataques, deterioro de memoria, deterioro cognitivo, demencia, amnesia, delirio, obesidad, desorden alimenticio, desorden de apetito, hiperfagia, bulimia, cibofobia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, dislipidemia, infarto al miocardio, desorden de movimiento (tal como enfermedad de Parkinson, epilepsia, convulsión o temblor), abuso de drogas, adicción de drogas o disfunción sexual.

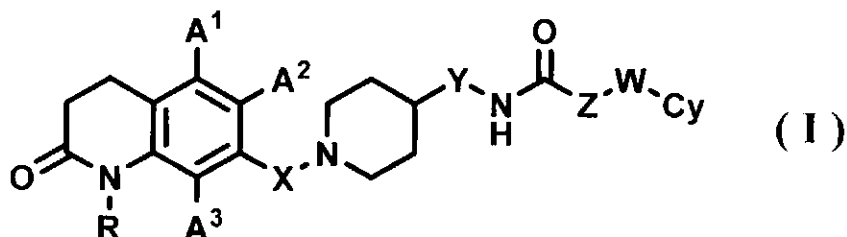
25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I),
una sal farmacéuticamente aceptable o un hidrato del mismo:

[Fórmula 1]

5



10 en donde, en la fórmula (I), R es un átomo de hidrógeno o un grupo C₁₋₆ alquilo; A¹, A² y A³, que pueden ser iguales o diferentes, cada uno son un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo C₁₋₆ alquilo o un grupo C₁₋₆ alcoxi; X es un grupo C₁₋₆ alquilenos; Y es un enlace o un grupo C₁₋₆ alquilenos;
15 Z es un enlace o un grupo C₁₋₆ alquilenos, en donde el grupo C₁₋₆ alquilenos puede estar sustituido con un grupo arilo; W es un enlace o un átomo de oxígeno; y Cy es un grupo arilo o un grupo heteroarilo, en donde el grupo arilo o el grupo heteroarilo pueden tener uno a tres sustituyentes que pueden
20 ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi, en donde el grupo C₁₋₆ alquilo o el grupo C₁₋₆ alcoxi puede estar sustituido con uno o tres átomos de halógeno, y un grupo C₂₋₆ alcanóilo.

25

2. El compuesto, su sal farmacéutica aceptable o

su hidrato, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en la fórmula (I), R es un átomo de hidrógeno; A¹, A² y A³ son cada uno un átomo de hidrógeno; X es un grupo C₁₋₆ alquilenos; Y es un enlace; Z es un enlace o un grupo C₁₋₆ alquilenos, en donde el grupo C₁₋₆ alquilenos puede estar sustituido con un grupo arilo; W es un enlace o un átomo de oxígeno; y Cy es un grupo fenilo o un grupo piridilo, en donde el grupo fenilo o el grupo piridilo puede tener uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi, en donde el grupo C₁₋₆ alquilo o el grupo C₁₋₆ alcoxi puede estar sustituido con uno a tres átomos de halógeno, y un grupo C₂₋₆ alcanilo.

3. El compuesto, su sal farmacéutica aceptable o su hidrato, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en la fórmula (I), R es un átomo de hidrógeno; A¹, A² y A³ son cada uno un átomo de hidrógeno; X es un grupo metileno, en donde el grupo metileno puede estar sustituido con un grupo metilo; Y es un enlace; Z es un enlace o un grupo metileno; W es un enlace o un átomo de oxígeno; y Cy es un grupo fenilo, en donde el grupo fenilo puede tener uno a tres sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo C₁₋₆ alquilo, un grupo C₁₋₆ alcoxi

y un grupo C₂₋₆ alcanoilo.

4. El compuesto, su sal farmacéutica aceptable o su hidrato, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto representado por la fórmula

5 (I) es

3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

10 3,5-difluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3,4-difluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

15 3-cloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

20 3,5-dicloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

3,4-dicloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

4-fluoro-3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

25 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

- 4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-3-(trifluorometil)benzamida,
 3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-5-(trifluorometil)benzamida,
 5 3,5-dimetoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}-2,2-difenilacetamida,
 10 4-cloro-3-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-bromo-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 15 3-fluoro-5-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-cloro-4-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-acetil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 20 3,4,5-trifluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 4-fluoro-3-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 25 3-cloro-5-fluoro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}benzamida,

- il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 3-ciano-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 5-cloro-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 5 il)metil]piperidin-4-il}piridin-3-carboxamida,
 3-cloro-5-metoxi-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 4-cloro-3-metil-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}benzamida,
 10 2-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-
 tetrahydroquinolin-7-il)metil]piperidin-4-il}acetamida,
 2-(3-clorofenoxi)-N-{1-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}acetamida,
 3-cloro-4-fluoro-N-{1-[1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 15 il)etil]piperidin-4-il}benzamida o
 N-{1-[(6-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-
 il)metil]piperidin-4-il}-3-metoxibenzamida.

5. Una composición farmacéutica que contiene el
 compuesto, su sal farmacéutica aceptable o su hidrato, de
 20 acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, como un
 ingrediente activo.

6. La composición farmacéutica de conformidad con
 la reivindicación 5, caracterizada porque es una antagonista
 receptor de hormona que concentra melanina.

25 7. Una droga profiláctica o terapéutica que

contiene el compuesto, una sal farmacéutica aceptable o su hidrato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, como un ingrediente activo, para depresión, desórdenes de ansiedad (desorden de ansiedad generalizada, desorden de tensión (estrés) post-traumático, desorden pánico, desorden obsesivo-compulsivo o desorden de ansiedad social), desorden por déficit de atención, manía, enfermedad depresiva maníaca, esquizofrenia, desórdenes anímicos, tensión (estrés), desórdenes de sueño, ataques, deterioro de memoria, deterioro cognitivo, demencia, amnesia, delirio, obesidad, desorden de alimentación, desorden de apetito, hiperfagia, bulimia, cibofobia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, dislipidemia, infarto al miocardio, desorden de movimiento (enfermedad de Parkinson, epilepsia, convulsión o temblor), abuso de drogas, adicción de drogas o disfunción sexual.

RESUMEN DE LA INVENCION**PROBLEMA**

Para proporcionar un compuesto novedoso, una sal farmacéutica aceptable o su hidrato, útil para evitar o

5 tratar depresión, desórdenes de ansiedad (desorden de ansiedad generalizada, desorden de estrés post-traumático, desorden pánico, desorden obsesivo-compulsivo o desorden de ansiedad social), desorden por déficit de atención, manía, enfermedad depresiva maníaca, esquizofrenia, desórdenes

10 anímicos, tensión (estrés), desórdenes de sueño, ataques, deterioro de memoria, deterioro cognitivo, demencia, amnesia, delirio, obesidad, desorden de alimentación, desorden de apetito, hiperfagia, bulimia, cibofobia, diabetes, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, dislipidemia,

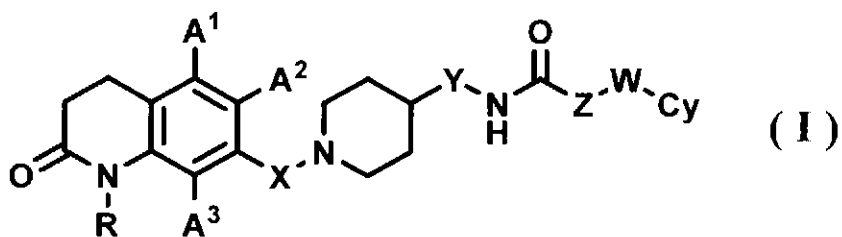
15 infarto al miocardio, desorden de movimiento (tal como enfermedad de Parkinson, epilepsia, convulsión o temblor), abuso de drogas, adicción de drogas o disfunción sexual, con base en una acción antagonista de receptor de hormona para concentración de melanina (receptor MCH).

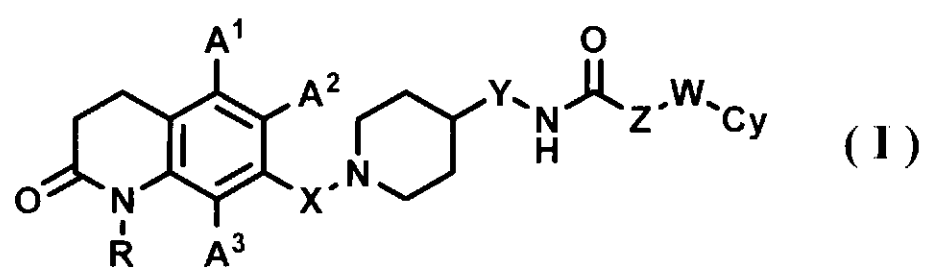
20 SOLUCIÓN

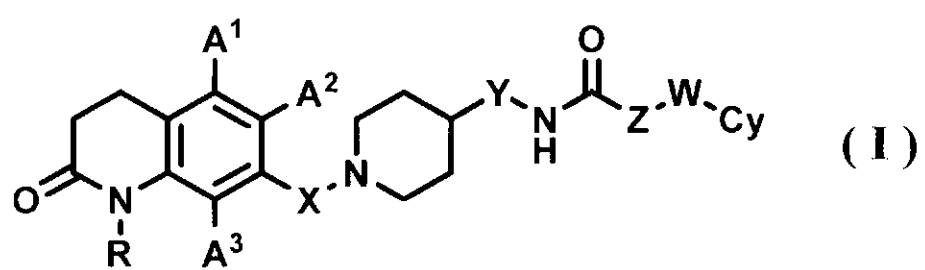
Un compuesto, su sal farmacéutica aceptable o su hidrato representado por la fórmula (I).

[Fórmula (I)]

25







INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/067441

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. See extra sheet

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2009
Registered utility model specifications of Japan 1996-2009
Published registered utility model applications of Japan 1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 2005/209274 A1 (COLLINS C. A., US) 2005.09.22, See Examples 57, 69, 87, [0019], [0147]. (Family: none)	1, 5-7 2-4
A	IYENGAR, R. R., An evaluation of 3,4-methylenedioxy phenyl replacements in the aminopiperidine chromone class of MCHr1 antagonists, Bioorg Med Chem Lett, 2007, Vol.17, No.4, p.874-878	1-7
A	WO 2008/044632 A1 (TAISHO PHARM CO LTD, JP) 2008.04.17, (Family: none)	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 - "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 - "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 - "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 - "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22.10.2009

Date of mailing of the international search report

02.11.2009

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office

3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Michiyo ANDO

Telephone No. +81-3-3581-1101 Ext. 3492

4P 9837

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/06(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P15/10(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i,
A61P25/18(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i, A61P25/22(2006.01)i,
A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P25/36(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i

Minimum documentation searched

C07D401/06, A61K31/4709, A61P1/14, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/10,
A61P9/12, A61P15/10, A61P25/00, A61P25/02, A61P25/08, A61P25/18, A61P25/20,
A61P25/22, A61P25/24, A61P25/28, A61P25/36, A61P43/00, C07D401/14



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-038711- -00000-0000

Fecha: 2011-03-30 10:51:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 131

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

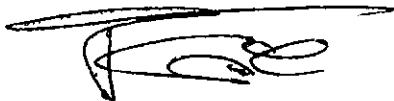
2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
CUBILLOS MENDOZA GERMAN ALONSO
Apoderado(a) y/o Representante de
TAISHO PHARMACEUTICAL CO. , LTD.

REFERENCIA	Radicación No.	11 38711
	Solicitud internacional	PCT/JP2009/67441
	Fecha inicio fase nacional	02/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	13576
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

17 JUN 2011

adpall