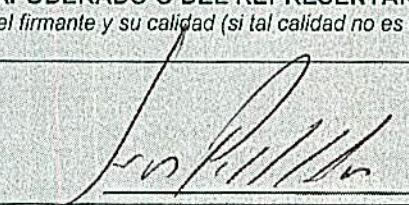


 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 15-304581-00000-0000 Fecha: 2015-12-22 16:17:01 Dep. 2020 DIR. NULVASCOR Folios 11 PATENTE/II Ene 378 FASL NACIONAL Act. 411 PRESENTACION Adhesivo de radicación
---	--

AS. 135.163

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/JP2014/065181	Fecha 09.06.2014
Publicación Internacional No.		WO 2014/199933	Fecha 18.12.2014
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPUESTO DE AMIDA HETEROCÍCLICA AROMÁTICA QUE CONTIENE NITRÓGENO BICÍCLICO			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
1. ASTELLAS PHARMA INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411	No. TELÉFONO
CIUDAD		Tokio	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O JP
PAÍS DE RESIDENCIA		JP	LUGAR DE CONSTITUCIÓN
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. OHNUKI		Kei	JP
2. AZAMI		Hidenori	JP
3. SAWADA		Yuki	JP
4. SHIN		Takashi	JP
5. KURAMOTO		Kazuyuki	JP
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. JP		Tokio	c/o Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411
2. JP		Tokio	c/o Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411
3. JP		Tokio	c/o Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411
4. JP		Tokio	c/o Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411
5. JP		Tokio	c/o Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C. 80.410.337 T.P. 57492
DIRECCIÓN		Calle 70A 4 41	No. TELÉFONO 7442200
CIUDAD		Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO notificaciones@bc.com.co
PAÍS		CO	No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1 JP		JP	2013-122180
2.			(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2013/06/10

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 15-120201, 15-120220, 15-4735	Fecha: 10.12.2015
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)		
			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 1-162 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 16 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☒ Anexo formato digital.		9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☒ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar: 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN			
☒ Patente de invención		FECHA DE PRESENTACIÓN			
☐ Patente de Modelo de Utilidad					
4	(71) SOLICITANTE (S)				
2	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
3					
4					
5	DATOS DEL SOLICITANTE				
2	PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN	
3					
4					
2	TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD	
3					
4					
6	(72) INVENTOR (ES)				
6	APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
7	KIKUCHI		Shigetoshi	JP	
8	SAITO		Tomoyuki	JP	
9	HAMAGUCHI		Hisao	JP	
10	NAGASHIMA		Takeyuki	JP	
11					
12					
13					
14					
15					
7	DATOS INVENTOR (ES)				
6	DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
7	c/o Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411		Tokio		JP
8	c/o Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411		Tokio		JP
9	c/o Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411		Tokio		JP
10	c/o Astellas Pharma Inc., 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, 103-8411		Tokio		JP
11					
12					
13					
14					
15					
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD				
5	PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)	
6					
7					
8					
9					
10					

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned
Kei OHNUKI, Hidenori AZAMI, Yuki SAWADA,
Takashi SHIN, Kazuyuki KURAMOTO,
Shigetoshi KIKUCHI, Tomoyuki SAITO, Hisao
HAMAGUCHI and Takeyuki NAGASHIMA

acting as inventors

of Colombian Patent Appln. No.
Titled: BICYCLIC NITROGEN-CONTAINING
AROMATIC HETEROCYCLIC AMIDE
COMPOUND

with domicile in c/o Astellas Pharma Inc., 5-1,
Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo
103-8411 Japan

hereby declare(s) that they (it) assign(s) all
rights of ownership as well as all rights and
privileges relating thereto without exception
over the following patent application in
Colombia:

No.
Titled: BICYCLIC NITROGEN-CONTAINING
AROMATIC HETEROCYCLIC AMIDE
COMPOUND

to Astellas Pharma Inc.

domiciled in 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome,
Chuo-ku, Tokyo 103-8411 Japan

The assignor and the assignee sign this
document as proof of their acceptance of the
assignment.

Given and signed on the 1st day of
December of 2015

Signature of Assignor

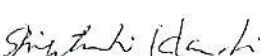

Kei OHNUKI

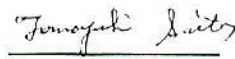

Hidenori AZAMI

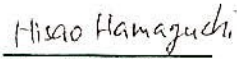

Yuki SAWADA

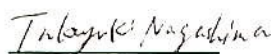

Takashi SHIN


Kazuyuki KURAMOTO


Shigetoshi KIKUCHI


Tomoyuki SAITO


Hisao HAMAGUCHI


Takeyuki NAGASHIMA

Signature of Assignee


Hiroshi MORITA
Vice President, Intellectual Property

DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE

CESIÓN

El(los) Suscrito(s)

en calidad de

de la Sol. de Patente en Colombia No.
Titulada:

con domicilio en

declara(n) por el presente documento que
cede(n) todos los derechos de propiedad que
le(s) correspondan, así como las
prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la
siguiente solicitud de patente en Colombia:

No.
Titulada:

a

domiciliada en

El cedente y el cesionario firman este
documento como prueba de su aceptación de
la cesión.

Dado y firmado a los días del mes de
de 20

Firma del Cedente

Firma del Cesionario

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned
Kei OHNUKI, Hidenori AZAMI, Yuki SAWADA,
Takashi SHIN, Kazuyuki KURAMOTO,
Shigetoshi KIKUCHI, Tomoyuki SAITO, Hisao
HAMAGUCHI and Takeyuki NAGASHIMA

acting as inventors

of Colombian Patent Appln. No.
Titled: BICYCLIC NITROGEN-CONTAINING
AROMATIC HETEROCYCLIC AMIDE
COMPOUND

with domicile in c/o Astellas Pharma Inc., 5-1,
Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo
103-8411 Japan

hereby declare(s) that they (it) assign(s) all
rights of ownership as well as all rights and
privileges relating thereto without exception
over the following patent application in
Colombia:

No.
Titled: BICYCLIC NITROGEN-CONTAINING
AROMATIC HETEROCYCLIC AMIDE
COMPOUND

to Astellas Pharma Inc.

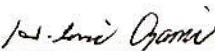
domiciled in 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome,
Chuo-ku, Tokyo 103-8411 Japan

The assignor and the assignee sign this
document as proof of their acceptance of the
assignment.

Given and signed on the 1st day of
December of 2015

Signature of Assignor

Kei OHNUKI


Hidenori AZAMI

Yuki SAWADA

Takashi SHIN

Kazuyuki KURAMOTO

Shigetoshi KIKUCHI

Tomoyuki SAITO

Hisao HAMAGUCHI

Takeyuki NAGASHIMA

Signature of Assignee


Hiroshi MORITA
Vice President, Intellectual Property

DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE

CESIÓN

El(los) Suscrito(s)

en calidad de

de la Sol. de Patente en Colombia No.
Titulada:

con domicilio en

declara(n) por el presente documento que
cede(n) todos los derechos de propiedad que
le(s) correspondan, así como las
prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la
siguiente solicitud de patente en Colombia:

No.
Titulada:

a

domiciliada en

El cedente y el cesionario firman este
documento como prueba de su aceptación de
la cesión.

Dado y firmado a los días del mes de
de 20

Firma del Cedente

Firma del Cesionario

DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION

ASSIGNMENT

The Undersigned

Kei OHNUKI, Hidenori AZAMI, Yuki SAWADA,
Takashi SHIN, Kazuyuki KURAMOTO,
Shigetoshi KIKUCHI, Tomoyuki SAITO, Hisao
HAMAGUCHI and Takeyuki NAGASHIMA

acting as inventors

of Colombian Patent Appln. No.

Titled: BICYCLIC NITROGEN-CONTAINING
AROMATIC HETEROCYCLIC AMIDE
COMPOUND

with domicile in c/o Astellas Pharma Inc., 5-1,
Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo
103-8411 Japan

hereby declare(s) that they (it) assign(s) all
rights of ownership as well as all rights and
privileges relating thereto without exception
over the following patent application in
Colombia:

No.

Titled: BICYCLIC NITROGEN-CONTAINING
AROMATIC HETEROCYCLIC AMIDE
COMPOUND

to Astellas Pharma Inc.

domiciled in 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome,
Chuo-ku, Tokyo 103-8411 Japan

The assignor and the assignee sign this
document as proof of their acceptance of the
assignment.

Given and signed on the 1st day of
December of 2015

Signature of Assignor

Kei OHNUKI

Hidenori AZAMI

Yuki Sawada

Yuki SAWADA

Takashi SHIN

Kazuyuki KURAMOTO

Shigetoshi KIKUCHI

Tomoyuki SAITO

Hisao HAMAGUCHI

Takeyuki NAGASHIMA

Signature of Assignee

Hiroshi Morita

Hiroshi MORITA

Vice President, Intellectual Property

DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE

CESIÓN

El(los) Suscrito(s)

en calidad de

de la Sol. de Patente en Colombia No.
Titulada:

con domicilio en

declara(n) por el presente documento que
cede(n) todos los derechos de propiedad que
le(s) correspondan, así como las
prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la
siguiente solicitud de patente en Colombia:

No.

Titulada:

a

domiciliada en

El cedente y el cesionario firman este
documento como prueba de su aceptación de
la cesión.

Dado y firmado a los días del mes de
de 20

Firma del Cedente

Firma del Cesionario

1351637

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 120201

Bogotá D.C., Noviembre 04 de 2015 - 18:26:23

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	706310566	04/11/2015	11.010.250.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	7 TTLOS-TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	530.000.00	530.000.00
			\$530.000.00

SON: **QUINIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-304581- -00000-0000

Fecha: 2015-12-22 16:17:01 Dep. 2020 DIR NULVASCH
Tra 11 PATENTILYII Lve: 378 FASLNACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 11

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

Noviembre 4 de 2015 - 18:26:37

1351638

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 120220

Bogotá D.C., Noviembre 04 de 2015 - 18:26:23

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	706310566	04/11/2015	11.010.250.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
2 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	64.000.00
			\$64.000.00

SON: **SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-304581- -00000-0000

Fecha: 2015-12-22 16:17:01 Dep. 2020 DIR NULVASCH
Tra. 11 PATENTE IYII Lve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios 11

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

Noviembre 4 de 2015 - 18:26:37

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

1351639

(9)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 004735

Bogotá D.C., Enero 19 de 2015 - 08:45:28

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	4165	15/01/2014		278.000.00
RECIBO DE CA	999999999	4166	15/01/2014		278.000.00
RECIBO DE CA	999999999	4719	19/01/2015		1.051.000.00
RECIBO DE CA	999999999	69465	01/07/2014		386.000.00
RECIBO DE CA	999999999	69466	01/07/2014		386.000.00
RECIBO DE CA	999999999	83975	05/08/2014		386.000.00
RECIBO DE CA	999999999	83976	05/08/2014		386.000.00
RECIBO DE CA	999999999	83977	05/08/2014		386.000.00
RECIBO DE CA	999999999	83978	05/08/2014		386.000.00
RECIBO DE CA	999999999	83979	05/08/2014		386.000.00
RECIBO DE CA	999999999	99104	16/09/2014		106.000.00
RECIBO DE CA	999999999	99105	16/09/2014		106.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO

4 50005-01-01 SOLICITUDES

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

32.000.00

128.000.00

\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 15-304581- -00000-0000

Fecha 2015-12-22 16:17:01

Dep: 2020 DIR NULVASCH

Tra: 11 PATENTILYII

Lve: 378 FASLACIONALI

Act: 411 PRESENTACION

Folios: 10

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) 5513240

Enero 19 de 2015 - 08:45:32



No. 15-304581- -00000-0000

Fecha 2015-12-22 16:17:01 Dep 2020 DIR NULVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Lve 378 FASLNACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 10-11

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ 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 ☐

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	TESTIGO DOCUMENTAL	Folio: <u>11</u>
--	---------------------------	------------------

Dependencia Jerárquica: DEL PROPIEDAD INDUSTRIAL		Código: 2000
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES		Código: 2020
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		
DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA		
Nombre de la Serie / Subserie:		Código:
Expediente:	Solicitante / <i>Quejoso</i> / <i>Demandante</i> / <i>otros</i> .	
15-304587-0		
Prueba excluida: CD		
N°. de Pruebas excluidas: 1		
Fecha de emisión de la Prueba:		
UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO		
N°. de bloque:		Otras especificaciones:
N°. de rodante:		
N°. de estante:		
N°. de archivador:		
N°. de entrepaño:		
N°. de gaveta:		
N°. de caja:		
IMPORTANTE: - El material gráfico o <i>especial</i> que se encuentra <i>dentro o anexo a</i> las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos. - Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códigos, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.		
Observaciones: El CD contiene 2 archivos PDF y procesados y cargados al sistema DW.		Unidad de Conservación ☐ Bolsa ☐ Caja ☐ Libro ☐ Sobre ☐ Tomo ☐ Otro
		Soporte Documental ☒ CD ☐ Disquete ☐ DVD ☐ Folleto ☐ Periódico ☐ Plano ☐ Publicación Periódica ☐ USB ☐ Otro

Ae

COMPUESTO DE AMIDA HETEROCÍCLICA AROMÁTICA QUE CONTIENE NITRÓGENO BICÍCLICO

Campo técnico.

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto de amida heterocíclica aromática que contiene nitrógeno bicíclico útil como ingrediente activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer de mama.

10 Antecedentes de la técnica.

- El cáncer de mama se genera cuando las células normales de la mama cambian por una mutación génica o por el daño del ADN, y proliferan en forma descontrolada. Dentro de los tipos de cáncer que afectan a las mujeres, el cáncer de mama tiene la más alta incidencia; cada año, se diagnostican 1,3 millones o
15 más de personas con cáncer de mama en todo el mundo, con 450.000 o más muertes debidas al cáncer de mama (*CA Cancer J. Clin.* 2011, 61: 69–90).

- El tratamiento para el cáncer de mama está ampliamente dividido por la cirugía (terapia quirúrgica), los fármacos anticancerígenos (terapia hormonal y quimioterapia) y la irradiación (terapia de radiación), y en muchos casos, el
20 tratamiento se realiza a través de una combinación de estos métodos. Desde el perfil genético, el cáncer de mama se clasifica en cuatro subtipos, a decir: (1) luminal A (receptor hormonal (receptor estrogénico (ER, conforme a sus siglas en inglés) o receptor de progesterona (PR, conforme a sus siglas en inglés)) positivo, receptor de factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2, conforme a
25 sus siglas en inglés) negativo), (2) luminal B (receptor hormonal positivo, HER2 positivo), (3) HER2 positivo y (4) triple negativo, en el cual la totalidad de ER, PR y HER2 son negativos. En un caso de un paciente positivo hormonal, se realiza la

terapia hormonal, tal como tamoxifeno y un inhibidor de la aromatasa; y en el caso de un paciente HER2 positivo, se realiza la terapia contra HER2, tal como trastuzumab y lapatinib. De manera similar, los sistemas de tratamiento de acuerdo con los respectivos subtipos están establecidos, y el concepto de medicinas personalizadas es ampliamente utilizado (J. Clin. Invest. 2011, 121: 3797–3803). Por otra parte, la quimioterapia se realiza generalmente contra el triple negativo; sin embargo, no hay tratamiento eficaz en la actualidad. Además, considerando la terapia hormonal, no son pocos los casos donde los pacientes no tienen ningún efecto terapéutico, o donde los pacientes adquieren tolerancia.

Desde el análisis biológico molecular, se informa que la alteración de genes de las moléculas de la vía de fosfatidilinositol 3–quinasa (PI3K) se produce a alta frecuencia en cáncer de mama (Breast Cancer Res. 2011, 13: 224). Se confirmó que entre las alteraciones genéticas, en particular, una mutación PIK3CA representa aproximadamente el 25% de los casos de cáncer de mama (*Chin. J Cancer.*, 2012, 31: 327–334). PIK3CA es la denominación génica de p110alfa, que es una unidad catalítica de PI3K, y se presenta un punto caliente donde las mutaciones entran en el dominio helical y el dominio de quinasa a alta frecuencia. Si se activa la vía PI3K por medio de estas mutaciones genéticas, una quinasa de serina–treonina que se denomina Akt es sometida a la fosforilación, con lo cual, se activa. Corriente descendente de Akt, se presenta un blanco mamífero de rapamicina (mTOR). El mTOR es la serina–treonina quinasa identificada como un blanco de rapamicina, y cumple un rol central en la regulación de la proliferación celular y de la supervivencia celular. Se encuentra que la activación de la vía de PI3K/Akt/mTOR es extremadamente importante como un mecanismo para favorecer la proliferación de células cancerosas (*Oncologist.* 2011, 16: 404–414). Se informa recientemente que la metformina, conocida como un fármaco de primera línea como agente para el tratamiento de diabetes tipo 2, inhibe la

proliferación de células de cáncer de mama mediante la activación de una proteína quinasa activada por AMP [adenosina monofosfato, conforme a sus siglas en inglés] (AMPK) [adenosina monofosfato quinasa, conforme a sus siglas en inglés] (*Cancer Res.* 2006, 66: 10269–10273). La AMPK es una serina-

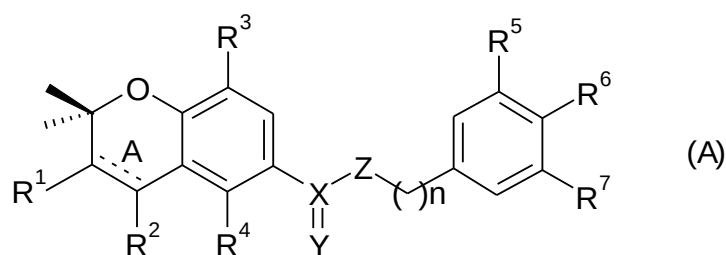
5 treonina quinasa altamente conservada, controla el metabolismo energético en diversas células, y responde mediante el monitoreo de la variación de una relación de AMP/ATP en células (*Annu Rev Biochem.*, 1998, 67: 821–855). Se halla que la activación de AMPK por metformina se basa en un efecto inhibitorio del Complejo I mitocondrial (*Diabetes Metab.* 2003, 29 (4 Pt 2): 6S88–94).

10 Cuando se reduce el nivel de ATP intracelular mediante la inhibición del Complejo I, la relación de AMP/ATP aumenta, AMP es alostéricamente enlazado a AMPK, y en consecuencia, AMPK se activa. La AMPK activada inhibe una señal de mTOR a través de la fosforilación de un complejo de esclerosis tuberoso 2 (TSC2, conforme a sus siglas en inglés) (*Gene Cells.* 2003, 8: 65–79). Esta se considera

15 una de las razones por la cual la metformina inhibe la proliferación de células de cáncer (*Cancer Res.*, 2007, 67: 10804–10812). De lo anterior, se cree que debido a que el inhibidor del Complejo I inhibe la vía de PI3K/Akt/mTOR, el inhibidor del Complejo I es útil como un agente para el tratamiento de cáncer de mama en el cual se activa esta vía.

20 Como compuestos que tienen un efecto inhibitorio del Complejo I, se conocen una gran cantidad de compuestos, sin consideración de su origen natural o no natural, tales como rotenona, piridabeno, bulatacina, piericidina A, capsaicina y fenazaquina, y, por ejemplo, se informa que un compuesto de la siguiente fórmula (A) posee el efecto inhibitorio del Complejo I e inhibe la proliferación de diversas

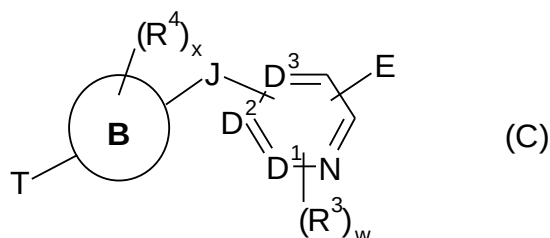
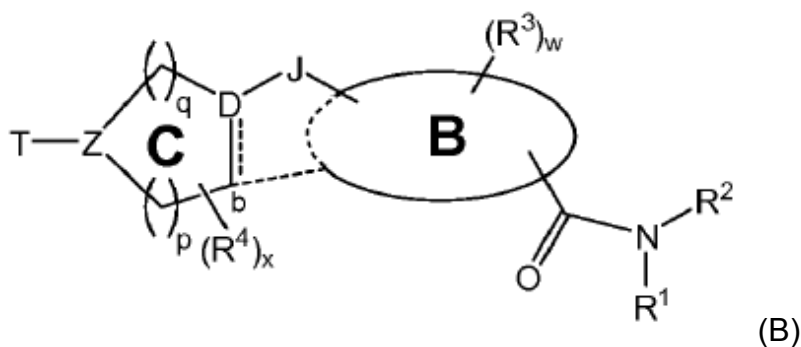
25 células cancerosas que incluyen células de cáncer de mama (Documento de Patente).



(referirse a esta publicación para los significados de los símbolos en la fórmula).

Además, se informa que los compuestos de las siguientes fórmulas (B) y (C), como ejemplos de compuestos que tienen efecto de activación de AMPK, poseen

- 5 el efecto de activación de AMPK, y son útiles para el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como diabetes tipo 2, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular y similares (Documentos de patente 2 y 3, respectivamente). Sin embargo, en estos documentos, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención descrito a continuación no se describe, y no hay ninguna descripción
- 10 específica que sugiera la utilidad para el tratamiento de cáncer y similares consideraciones.



(Referirse a esta publicación para los significados de los símbolos en las fórmulas).

15

Técnica relacionada.Documento de patente.

Documento de Patente 1: Panfleto de la Publicación Internacional Nro. WO 02/20008

- 5 Documento de Patente 2: Panfleto de la Publicación Internacional Nro. WO 2009/132136

Documento de Patente 3: Panfleto de la Publicación Internacional Nro. WO 2012/016217

Descripción de la invención.

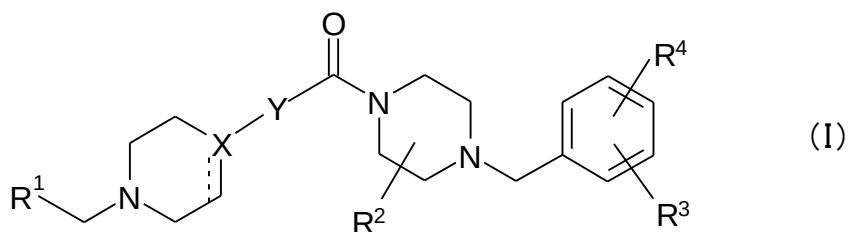
- 10 Problemas que la invención debe resolver.

Se provee un compuesto útil como ingrediente activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer de mama.

Medios para la resolución de los problemas.

- 15 Como consecuencia de intensivos estudios sobre un compuesto que tiene el efecto inhibitorio del Complejo I y el efecto de activación de AMPK, los presentes inventores hallaron que un compuesto de amida heterocíclica aromática que contiene nitrógeno bicíclico de la presente invención posee excelentes efectos inhibitorios del Complejo I y el efecto de activación de AMPK, de modo de
20 completar la presente invención.

Esto es, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, y a una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, y un excipiente.



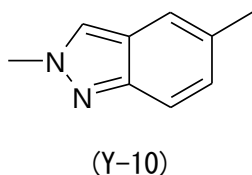
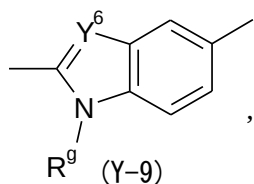
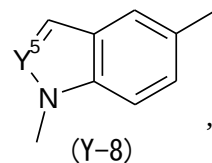
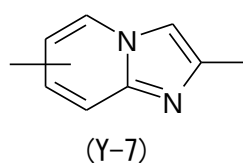
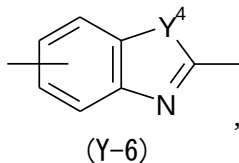
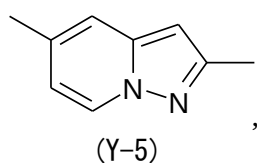
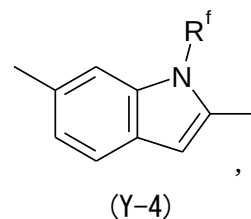
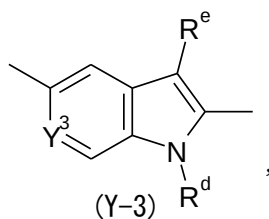
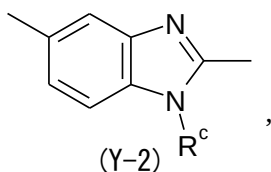
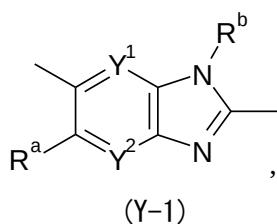
(En la fórmula,

- R^1 es arilo o heteroarilo que contiene nitrógeno monocíclico, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, $-O$ -alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, $-O-$ halógeno-alquilo inferior, $-CN$, dimetilamino y cicloalquilo;
- 5 X es CH , N , o C ;

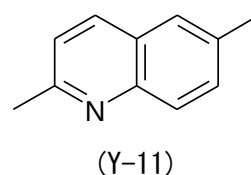
||

- es i) un enlace simple en el caso donde X es CH o N , y ii) un enlace doble en el caso donde X es C ;
- 10

Y es un grupo cíclico descrito a continuación:



o



aquí,

- 15 Y^1 es CR^h o N ,

Y^2 es CR^i o N ,

siempre que Y^1 e Y^2 no sean N al mismo tiempo,

R^a , R^h y R^i , que son iguales o diferentes entre sí, son H o halógeno,

R^b es H o alquilo inferior,

R^c es alquilo inferior,

Y^3 es CH o N,

R^d y R^e , que son iguales o diferentes entre sí, son H o alquilo inferior,

5 R^f es H o alquilo inferior,

Y^4 es O o S,

Y^5 es CH o N,

Y^6 es CH o N,

R^g es H o alquilo inferior,

10 R^2 es H o alquilo inferior, y

R^3 y R^4 , que son iguales o diferentes entre sí, son H, halógeno, alquilo inferior, –O–alquilo inferior, halógeno–alquilo inferior, –O–halógeno–alquilo inferior, cicloalquilo, o –CN, o R^3 y R^4 pueden formar 2,2–difluor–1,3–benzodioxol mediante la unión entre sí con el anillo benceno al cual R^3 y R^4 están enlazados).

15 Además, a menos que se describa de otro modo, en el caso donde los símbolos en las fórmulas químicas en la presente memoria descriptiva se usen también en otras fórmulas químicas, el mismo símbolo indica el mismo significado.

Aun más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer de mama que contiene el compuesto de la fórmula (I) o una
20 de sus sales. Asimismo, la composición farmacéutica incluye un agente para el tratamiento de cáncer de mama que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales.

Además, la presente invención se refiere al uso del compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales para la elaboración de la composición farmacéutica para el
25 tratamiento de cáncer de mama; el uso del compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales para el tratamiento de cáncer de mama; el compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales para el tratamiento de cáncer de mama, y un método para el

tratamiento de cáncer de mama, que comprende la administración a un sujeto, de una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales. Asimismo, el "sujeto" es un ser humano, u otros animales que necesitan dicho tratamiento, y en una forma de realización, el sujeto es un ser humano que necesita dicho
5 tratamiento.

Efectos de la invención.

Debido a que fue confirmado que el compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales posee excelentes Efectos inhibitorios del Complejo I y Efecto de activación de AMPK, los presentes inventores han investigado un efecto inhibitorio de la
10 proliferación celular y/o un efecto antitumoral del compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, usando varias estirpes celulares de cáncer de mama positivas para la mutación PIK3CA humanas, que incluyen la estirpe celular de cáncer de mama positiva para la mutación PIK3CA humana MDA-MB-453, que es un tipo de cáncer de mama en el cual se activa la vía PI3K, y los presentes inventores
15 hallaron que, en estas varias estirpes celulares de cáncer de mama positivas para la mutación PIK3CA humana, el efecto inhibitorio de la proliferación celular y/o el efecto antitumoral son débiles. Por lo tanto, los presentes inventores han conducido adicionalmente intensivos estudios sobre estas estirpes celulares de cáncer de mama positivas para la mutación PIK3CA humana, y han hallado que
20 en las estirpes celulares de cáncer de mama positivas para la mutación PIK3CA humana en las cuales el compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales exhibe un fuerte efecto inhibitorio de la proliferación celular, y/o efecto antitumoral, MCT4 no se expresa, y se centraron en esto. Además, el MCT4 es una abreviatura del transportador de monocarboxilato 4 (conforme a sus siglas en inglés), y tiene una
25 función para el transporte principalmente de ácido láctico, desde el interior de una célula hacia el exterior de una célula, y es altamente expresado en tejidos en los

cuales es mejorado el sistema de glicólisis, tal como un músculo blanco (*J Biol Chem.* 2006; 281: 9030–9037).

A fin de aclarar el hecho de que el compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales exhibe un fuerte efecto inhibitorio de la proliferación celular y/o efecto antitumoral y una relación con la expresión de MCT4 en estirpes celulares, los presentes inventores además han investigado el efecto inhibitorio de la proliferación celular y/o el efecto antitumoral del compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales en estirpes celulares de cáncer de mama humanas que no tienen ninguna mutación de PIK3CA. En consecuencia, se aclaró que el compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales exhibe un fuerte efecto inhibitorio de la proliferación celular y/o efecto antitumoral con respecto a las células en estirpes celulares de cáncer de mama humanas en las cuales MCT4 no se expresa, aun en estirpes celulares de cáncer de mama humanas que no tienen ninguna mutación de PIK3CA.

En otras palabras, el compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales posee excelentes efectos inhibitorios del Complejo I y el efecto de activación de AMPK, y puede usarse como un agente para el tratamiento de cáncer de mama, en particular, cáncer de mama en el cual MCT4 no se expresa, y entre otros, cáncer de mama positivo para la mutación PIK3CA en el cual MCT4 no se expresa.

Formas de realización para llevar a cabo la invención.

De aquí en adelante, se describirá en detalle la presente invención.

En la presente memoria descriptiva, “alquilo inferior” es un alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono (de aquí en adelante, referido como C₁₋₆), y ejemplos del cual incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo y n-hexilo. En una forma de realización, el “alquilo inferior” es alquilo C₁₋₄, y en otra forma de realización, es metilo o etilo.

Aun en otra forma de realización, el "alquilo inferior" es metilo, e incluso en otra forma de realización, es etilo.

"Halógeno" se refiere a F, Cl, Br, o I. En una forma de realización, "halógeno" es F.

"Halógeno-alquilo inferior" es alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más halógenos. En una forma de realización, el "halógeno-alquilo inferior" es alquilo C_{1-6} sustituido con 1 a 5 halógenos, y en otra forma de realización, es trifluormetilo o difluormetilo. Aun en otra forma de realización, el "halógeno-alquilo inferior" es trifluormetilo, e incluso en forma de realización, es difluormetilo.

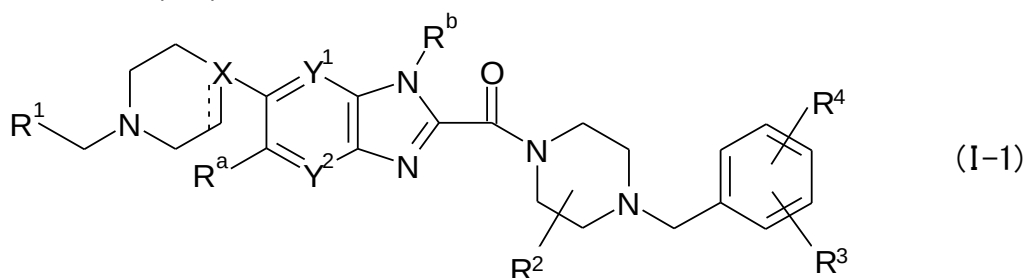
"Cicloalquilo" es un grupo de anillo hidrocarburo saturado C_{3-10} que puede tener un puente. Ejemplos de este grupo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y adamantilo. En una forma de realización, el "cicloalquilo" es C_{3-8} cicloalquilo; en otra forma de realización, es C_{3-6} cicloalquilo, y aun en otra forma de realización, es ciclopropilo.

"Arilo" es un grupo de anillo hidrocarburo aromático, monocíclico a tricíclico C_{6-14} , ejemplos del cual incluyen fenilo y naftilo, y en otra forma de realización, el "arilo" es fenilo.

"Heteroarilo que contiene nitrógeno monocíclico" es un grupo cíclico que tiene uno o más N como un átomo constituyente de un anillo entre grupos de anillos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros, que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N. Ejemplos incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo y tetrazinilo, y en una forma de realización, el "heteroarilo que contiene nitrógeno monocíclico" es piridilo, pirazinilo, pirazolilo, o tiadiazolilo. En otra forma de realización, el "heteroarilo que contiene nitrógeno monocíclico" es piridilo, pirazinilo, o pirazolilo, y en aun otra forma de realización, es piridilo, pirazinilo, o pirimidinilo. Aun en otra forma de realización, el "heteroarilo que contiene nitrógeno monocíclico" es

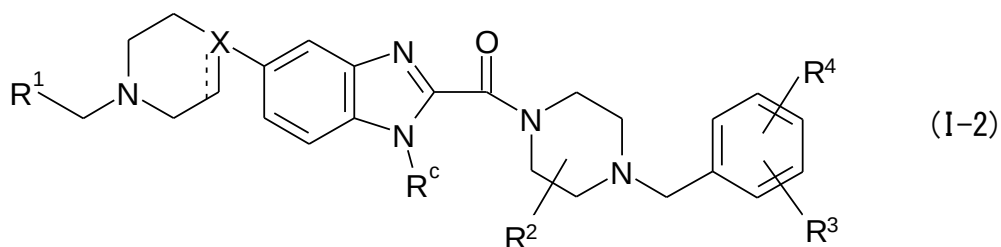
piridilo. Aun en otra forma de realización, el "heteroarilo que contiene nitrógeno monocíclico" es pirazinilo.

El compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en el caso donde –Y– en la fórmula (I) representa un grupo de la fórmula (Y–1), se refiere a un compuesto de la fórmula (I–1) o una de sus sales.



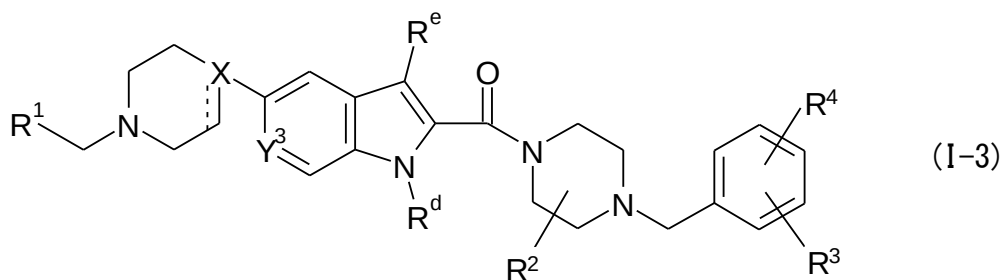
El compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en el caso donde –Y– en la fórmula (I) representa un grupo de la fórmula (Y–2), se refiere a un compuesto de la fórmula (I–2) o una de sus sales.

10

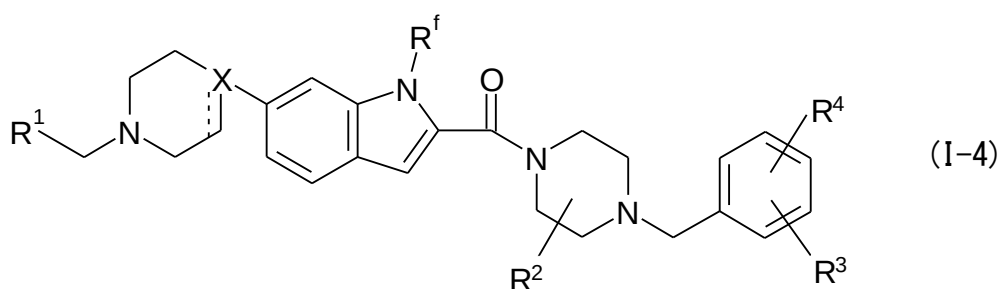


El compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en el caso donde –Y– en la fórmula (I) representa un grupo de la fórmula (Y–3), se refiere a un compuesto de la fórmula (I–3) o una de sus sales.

15

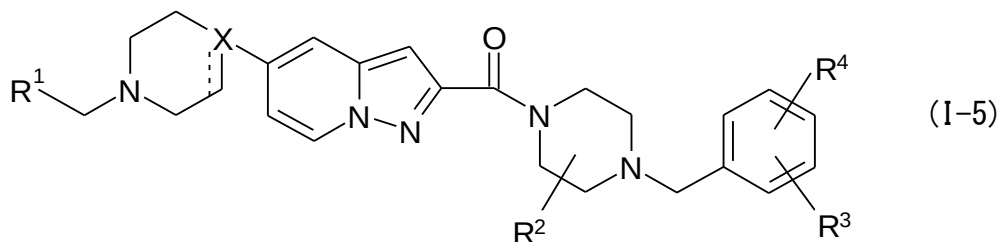


El compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, en el caso donde –Y– en la fórmula (I) representa un grupo de la fórmula (Y–4), se refiere a un compuesto de la fórmula (I–4) o una de sus sales.



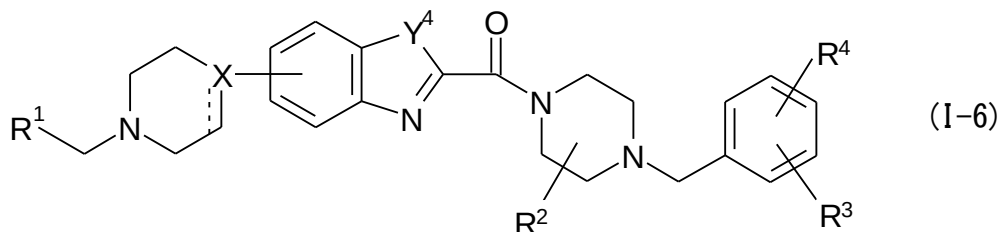
5

El compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales en el caso donde –Y– en la fórmula (I) representa un grupo de la fórmula (Y–5) se refiere a un compuesto de la fórmula (I–5) o una de sus sales.

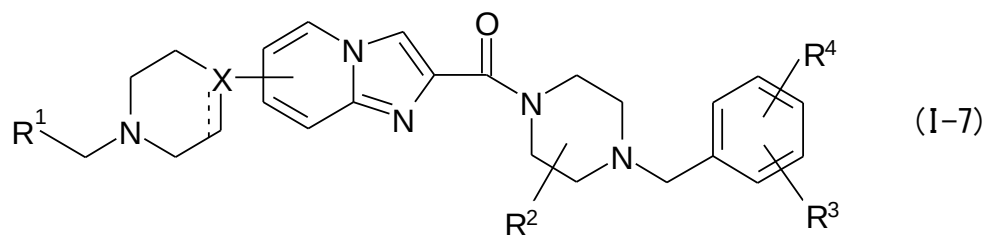


10

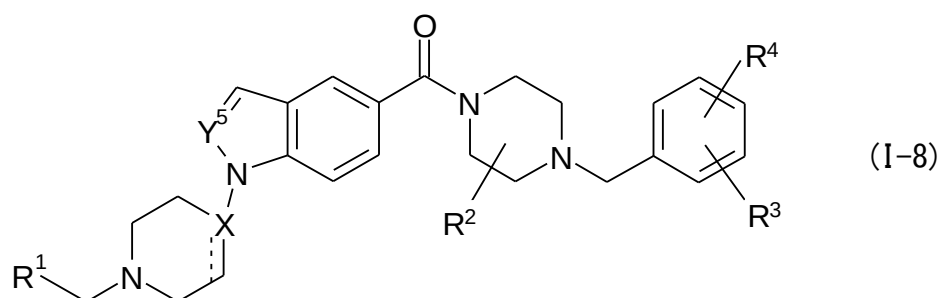
El compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales en el caso donde –Y– en la fórmula (I) representa un grupo de la fórmula (Y–6) se refiere a un compuesto de la fórmula (I–6) o una de sus sales.



15 El compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales en el caso donde –Y– en la fórmula (I) representa un grupo de la fórmula (Y–7) se refiere a un compuesto de la fórmula (I–7) o una de sus sales.

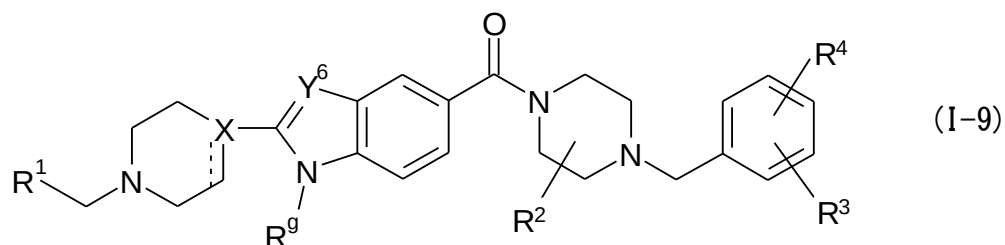


El compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales en el caso donde –Y– en la fórmula (I) representa un grupo de la fórmula (Y-8) se refiere a un compuesto de la fórmula (I-8) o una de sus sales.

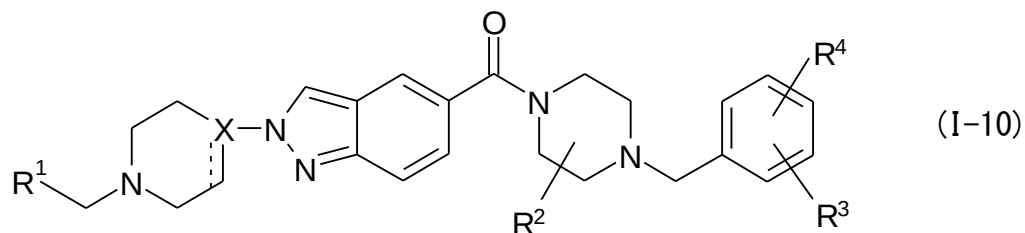


5

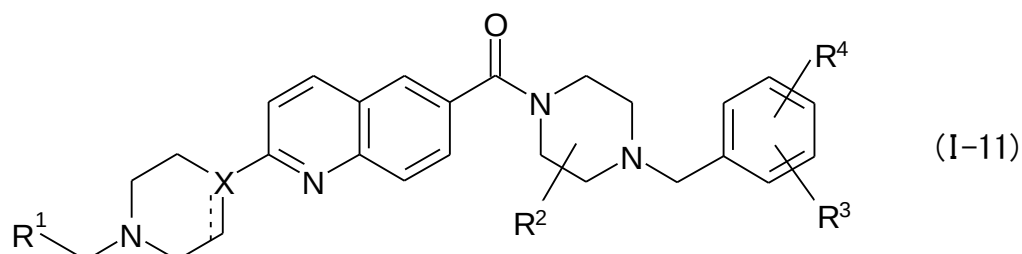
El compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales en el caso donde –Y– en la fórmula (I) representa un grupo de la fórmula (Y-9) se refiere a un compuesto de la fórmula (I-9) o una de sus sales.



10 El compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales en el caso donde –Y– en la fórmula (I) representa un grupo de la fórmula (Y-10) se refiere a un compuesto de la fórmula (I-10) o una de sus sales.



El compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales en el caso donde $-Y-$ en la fórmula (I) representa un grupo de la fórmula (Y-11) se refiere a un compuesto de la fórmula (I-11) o una de sus sales.



- 5 En la presente memoria descriptiva, la expresión "puede estar sustituido" significa que un compuesto no tiene un sustituyente, o tiene 1 a 5 sustituyentes. Además, en el caso de tener una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Aun más, las células en las cuales "MCT4 no se expresa" significan células que tienen el mismo nivel de expresión de MCT4 que
- 10 las células MDA-MB-453, células BT-474 o células OCUB-M empleadas en el Ejemplo de Ensayo 6, o células HCC1500, células ZR-75-30 o células HCC2218 utilizadas en el Ejemplo de Ensayo 7 por métodos tales como un método de detección genética (por ejemplo, FISH (método de hibridación de fluorescencia en *situ*, conforme a sus siglas en inglés), PCR (sigla en inglés del método de
- 15 reacción en cadena de la polimerasa), y similares), un método de detección de ARN mensajero (por ejemplo, RT-PCR (sigla en inglés de la PCR de transcriptasa inversa), ISH (sigla en inglés de método de hibridación en *situ*), y similares), y un método de detección de proteína (por ejemplo, IHC (inmunohistoquímica, conforme a sus siglas en inglés), un método de *western blot* y similares), y
- 20 similares.

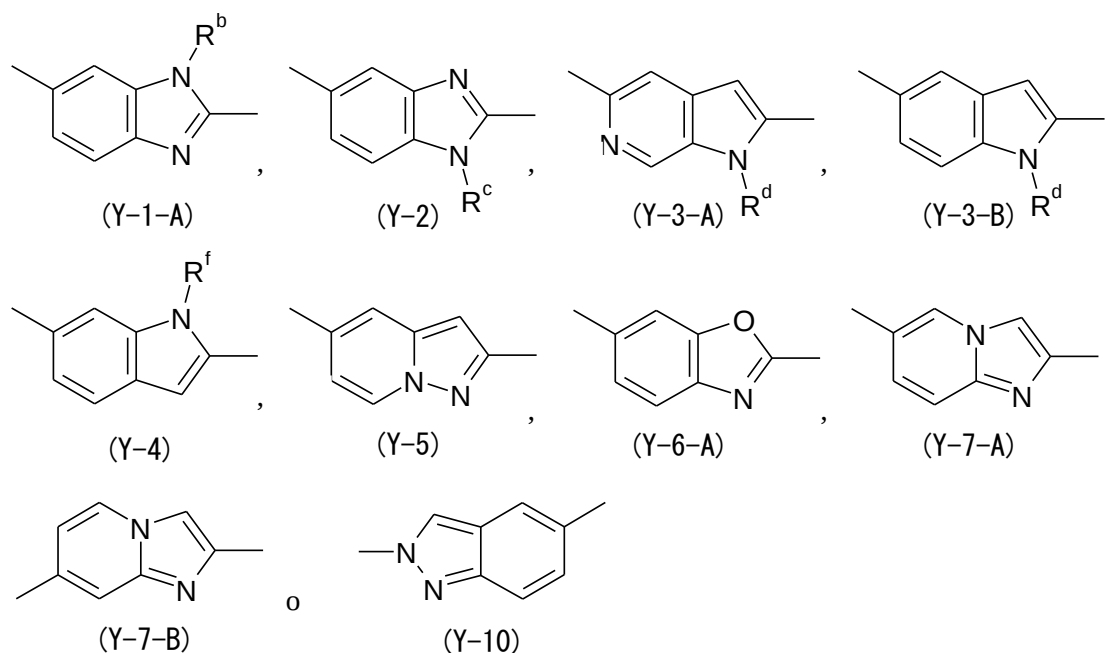
Las formas de realización del compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales se exponen a continuación.

(1) Un compuesto o una de sus sales en el cual R^1 es fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos

seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior y –O–alquilo inferior. En otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R¹ es fenilo, piridilo, pirazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior y –O–alquilo inferior. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R¹ es fenilo, piridilo, pirazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi y etoxi. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R¹ es piridilo, pirazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi y etoxi. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R¹ es piridilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi y etoxi. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R¹ es pirazinilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi y etoxi. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R¹ es piridilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi y etoxi. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R¹ es piridilo que está sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi y etoxi. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R¹ es pirazinilo que está sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi y etoxi. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R¹ es piridilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi y etoxi. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R¹ es piridilo que está

sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi y etoxi. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R¹ es pirazinilo que está sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi y etoxi.

- 5 (2) Un compuesto o una de sus sales en el cual X es CH o N. En otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual X es CH. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual X es N. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual X es C.
- (3) Un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-1), (Y-2), (Y-3), (Y-4),
 10 (Y-5), (Y-6), (Y-7) o (Y-10). En otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-1), (Y-2), (Y-3), (Y-4) o (Y-7). Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-1), (Y-3), (Y-4) o (Y-7). Adicionalmente, en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-1), (Y-3) o (Y-4). Aun en otra forma de realización,
 15 un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-1). Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-3). Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-4). Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-7). Como formas de realización del compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales
 20 diferentes a las descritas con anterioridad, puede ejemplificarse además un compuesto o una de sus sales que es cualquiera de los siguientes (a) a (i).
- (a) Un compuesto o una de sus sales en el cual Y es



(b) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (a), R^b es H o metilo, R^c es metilo, R^d es metilo y R^f es metilo.

(c) Un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-1-A), (Y-2), (Y-3-B), (Y-4) o (Y-7-B).

(d) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (c), R^b es H o metilo, R^c es metilo, R^d es metilo, y R^f es metilo.

(e) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (c), R^b es H, R^c es metilo, R^d es metilo, y R^f es metilo.

(f) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (c), R^b es metilo, R^c es metilo, R^d es metilo, y R^f es metilo.

(g) Un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-1-A), (Y-3-B), (Y-4) o (Y-7-B).

(h) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (g), R^b es H o metilo, R^d es metilo, y R^f es metilo.

(i) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (g), R^b es H, R^d es metilo, y R^f es metilo.

- (j) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (g), R^b es metilo, R^d es metilo, y R^f es metilo.
- (k) Un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-1-A), (Y-3-B) o (Y-4).
- (l) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (k), R^b es H
 5 o metilo, R^d es metilo, y R^f es metilo.
- (m) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (k), R^b es H, R^d es metilo, y R^f es metilo.
- (n) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (k), R^b es metilo, R^d es metilo, y R^f es metilo.
- 10 (o) Un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-1-A).
- (p) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (o), R^b es H o metilo.
- (q) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (o), R^b es H.
- (r) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (o), R^b es
 15 metilo.
- (s) Un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-3-B).
- (t) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (s), R^d es metilo.
- (u) Un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-4).
- 20 (v) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (u), R^f es metilo.
- (w) Un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-7-B).
- (4) Un compuesto o una de sus sales en el cual R^2 es H.
- (5) Un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H o halógeno. En otra
 25 forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es halógeno. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en

el cual R^3 es H o F. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es F. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H o 2-F (aun más, un compuesto en el cual R^3 es 2-F se refiere a un compuesto que tiene F en la posición 2 de un grupo fenilo al cual R^3 está enlazado). Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es 2-F.

(6) Un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es halógeno–alquilo inferior, –O–alquilo inferior, o –CN. En otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es halógeno–alquilo inferior. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es –O–alquilo inferior. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es –CN. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es trifluormetilo, difluormetilo, metoxi, o –CN. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es trifluormetilo, metoxi, o –CN. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es trifluormetilo o –CN. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es trifluormetilo. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es 4–trifluormetilo, 4–metoxi, o 4–CN. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es 4–trifluormetilo o 4–CN. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es 4–CN. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es 4–trifluormetilo.

(7) Un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H o halógeno, R^4 es halógeno–alquilo inferior, –O–alquilo inferior, o –CN, o R^3 y R^4 forman 2,2–difluor–1,3–benzodioxol mediante la unión entre sí con el anillo benceno al cual R^3 y R^4 están enlazados. En otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H o F, R^4 es trifluormetilo, metoxi, o –CN, o R^3 y R^4 forman 2,2–

difluor-1,3-benzodioxol mediante la unión entre sí con el anillo benceno al cual R^3 y R^4 están enlazados. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H o 2-F, R^4 es 4-trifluormetilo, 4-metoxi, o 4-CN, o R^3 y R^4 forman 2,2-difluor-1,3-benzodioxol mediante la unión entre sí con el anillo benceno al cual R^3 y R^4 están enlazados. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H o 2-F, y R^4 es 4-trifluormetilo o 4-CN. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H o 2-F, y R^4 es 4-trifluormetilo. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H, y R^4 es 4-trifluormetilo o 4-CN. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H, y R^4 es 4-trifluormetilo. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H, y R^4 es 4-CN.

(8) El compuesto o sus sales en el cual se combinan dos o más arbitrarios que no son contradictorios con cualquiera de las formas de realización de cada grupo descripto en (1) a (7).

Como la combinación específica descripta en (8), pueden ejemplificarse las siguientes formas de realización.

(9) Un compuesto o una de sus sales en el cual R^2 es H, y X es CH.

(10) Un compuesto o una de sus sales descripto en (9) en el cual Y es (Y-1), (Y-2), (Y-3), (Y-4), (Y-5), (Y-6), (Y-7) o (Y-10).

(11) Un compuesto o una de sus sales descripto en (9) en el cual Y es (Y-1-A), (Y-2), (Y-3-A), (Y-3-B), (Y-4), (Y-5), (Y-6-A), (Y-7-A), (Y-7-B) o (Y-10).

(12) Un compuesto o una de sus sales descripto en (11) en el cual R^b es H o metilo, R^c es metilo, R^d es metilo, y R^f es metilo.

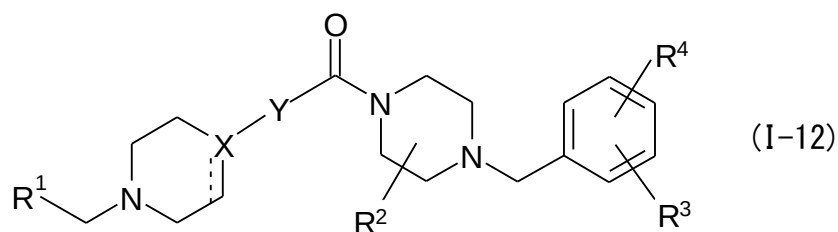
(13) Un compuesto o una de sus sales descripto en (12) en el cual R^3 es H o halógeno, R^4 es halógeno-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, o -CN, o R^3 y R^4

forman 2,2-difluor-1,3-benzodioxol mediante la unión entre sí con el anillo benceno al cual R^3 y R^4 están enlazados.

- (14) Un compuesto o una de sus sales descrito en (13) en el cual R^1 es fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales puede estar
 5 sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior y –O–alquilo inferior.

Además, cada compuesto de las fórmulas (I–1) a (I–11) o su sal es otra forma de realización del compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales.

- Además, otra forma de realización del compuesto de la fórmula (I) o una de sus
 10 sales es un compuesto de la siguiente fórmula (I–12) o una de sus sales.



(en la fórmula,

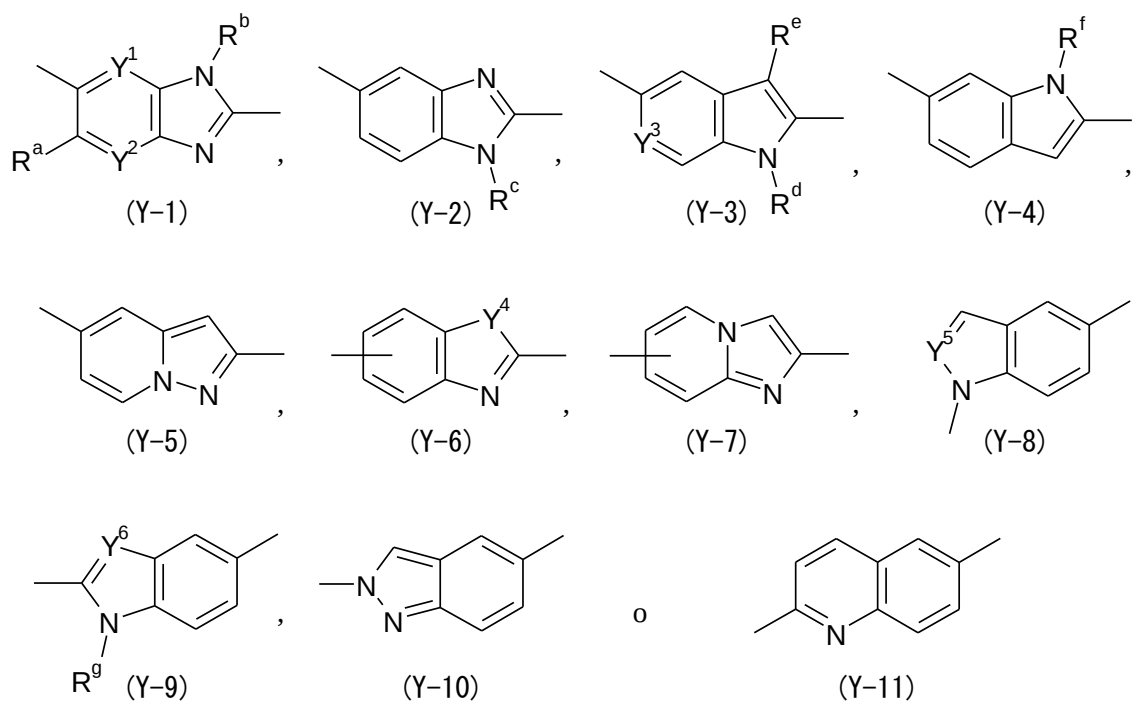
- R^1 es arilo o heteroarilo que contiene nitrógeno monocíclico, cada uno de los
 15 cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior, –O–alquilo inferior, y cicloalquilo;

X es CH, N, o C;

⋮

- es i) un enlace simple en el caso donde X es CH o N y ii) un enlace doble en el
 20 caso donde X es C;

Y es un grupo cíclico descrito a continuación,



aquí,

Y^1 es CR^h o N,

Y^2 es CR^i o N,

5 siempre que Y^1 y Y^2 no sean N al mismo tiempo,

R^a , R^h y R^i , que son iguales o diferentes entre sí, son H o halógeno,

R^b es H o alquilo inferior,

R^c es alquilo inferior,

Y^3 es CH o N,

10 R^d y R^e , que son iguales o diferentes entre sí, son H o alquilo inferior,

R^f es H o alquilo inferior,

Y^4 es O o S,

Y^5 es CH o N,

Y^6 es CH o N,

15 R^g es H o alquilo inferior,

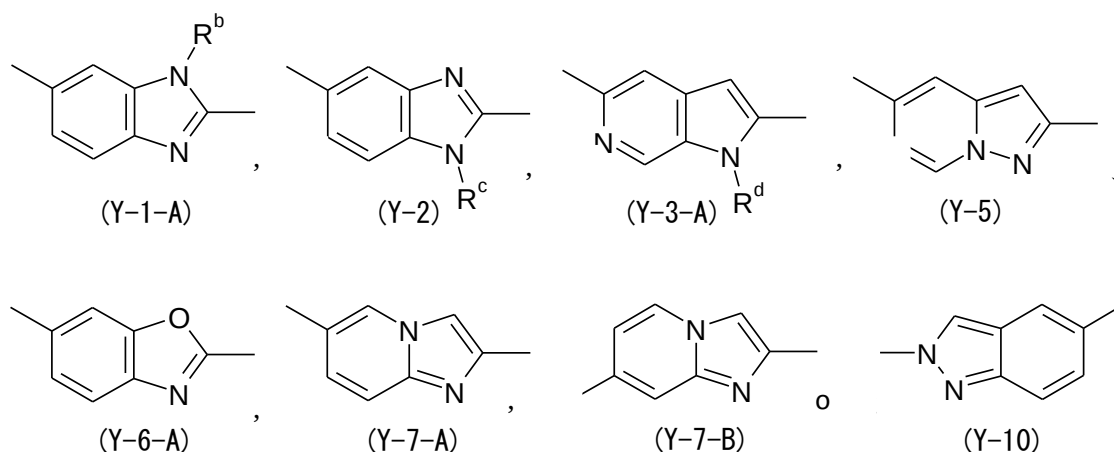
R^2 es H o alquilo inferior, y

R^3 y R^4 que son iguales o diferentes entre sí, son H, halógeno, halógeno–alquilo inferior, o $-\text{CN}$, o R^3 y R^4 pueden formar 2,2–difluor–1,3–benzodioxol mediante la unión entre sí con el anillo benceno al cual R^3 y R^4 están enlazados).

Se exponen a continuación las formas de realización de un compuesto de la
5 fórmula (I–12) o una de sus sales.

(1) Un compuesto o una de sus sales en el cual R^1 es fenilo, piridilo, pirazinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior y $-\text{O}-$ alquilo inferior. En otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^1 es
10 fenilo, piridilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior y $-\text{O}-$ alquilo inferior. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^1 es fenilo, piridilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi y etoxi. Aun
15 en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^1 es piridilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi y etoxi. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^1 es piridilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi y etoxi. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales
20 en el cual R^1 es pirazinilo que puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi y etoxi. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^1 es piridilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi y etoxi. Aun en otra forma
25 consiste en metilo, metoxi y etoxi. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^1 es piridilo que está sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi y etoxi. Aun en otra forma

- de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^1 es pirazinilo que está sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi y etoxi. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^1 es piridilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo y metoxi. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^1 es piridilo que está sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo y metoxi. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^1 es pirazinilo que está sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en metilo y metoxi.
- (2) Un compuesto o una de sus sales en el cual X es CH o N. En otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual X es CH. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual X es N. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual X es C.
- (3) Un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-1), (Y-2), (Y-3), (Y-5), (Y-6), (Y-7) o (Y-10). En otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-1) o (Y-7). Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-1). Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-7). Como formas de realización del compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales diferentes a aquellas descritas con anterioridad, puede ejemplificarse además un compuesto o una de sus sales que es cualquiera de los siguientes (a) a (i).
- (a) Un compuesto o una de sus sales en el cual Y es



(b) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (a), R^b es H o metilo, R^c es metilo, y R^d es metilo.

5 (c) Un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-1-A) o (Y-7-B).

(d) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (c), R^b es H.

(e) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (c), R^b es metilo.

(f) Un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-1-A).

10 (g) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (f), R^b es H.

(h) Un compuesto o una de sus sales en el cual en el arriba descripto (f), R^b es metilo.

(i) Un compuesto o una de sus sales en el cual Y es (Y-7-B).

(4) Un compuesto o una de sus sales en el cual R^2 es H.

15 (5) Un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H o halógeno. En otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es halógeno. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H o F. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es F. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H o 2-F (además, un compuesto en el cual R^3 es 2-F se refiere a un compuesto que tiene F en la posición 2 de un grupo fenilo al cual

20

R^3 está enlazado). Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es 2-F.

- (6) Un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es halógeno–alquilo inferior o –CN. En otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual
- 5 R^4 es halógeno–alquilo inferior. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es –CN. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es trifluormetilo, difluormetilo, o –CN. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es trifluormetilo o –CN. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es trifluormetilo. Aun en otra forma de realización, un
- 10 compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es 4–trifluormetilo o 4–CN. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es 4–CN. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^4 es 4–trifluormetilo.
- 15 (7) Un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H o halógeno, R^4 es halógeno–alquilo inferior o –CN, o R^3 y R^4 forman 2,2–difluor–1,3–benzodioxol mediante la unión entre sí con el anillo benceno al cual R^3 y R^4 están enlazados. En otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H o F, R^4 es trifluormetilo o –CN, o R^3 y R^4 forman 2,2–difluor–1,3–benzodioxol
- 20 mediante la unión entre sí con el anillo benceno al cual R^3 y R^4 están enlazados. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H o 2–F, R^4 es 4–trifluormetilo o 4–CN, o R^3 y R^4 forman 2,2–difluor–1,3–benzodioxol mediante la unión entre sí con el anillo benceno al cual R^3 y R^4 están enlazados. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales
- 25 en el cual R^3 es H o 2–F, y R^4 es 4–trifluormetilo o 4–CN. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H o 2–F, y R^4 es 4–trifluormetilo. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales

en el cual R^3 es H, y R^4 es 4-trifluormetilo. Aun en otra forma de realización, un compuesto o una de sus sales en el cual R^3 es H, y R^4 es 4-CN.

(8) El compuesto o sus sales en el cual se combinan dos o más arbitrarios que no son contradictorios con cualquiera de las formas de realización de cada grupo
5 descripto en (1) a (7).

Como la combinación específica descrita en (8), pueden ejemplificarse las siguientes formas de realización.

(9) Un compuesto o una de sus sales en el cual R^2 es H, y X es CH.

(10) Un compuesto o una de sus sales descripto en (9) en el cual Y es (Y-1), (Y-
10 2), (Y-3), (Y-5), (Y-6), (Y-7) o (Y-10).

(11) Un compuesto o una de sus sales descripto en (10) en el cual Y es (Y-1-A), (Y-2), (Y-3-A), (Y-5), (Y-6-A), (Y-7-A), (Y-7-B) o (Y-10).

(12) Un compuesto o una de sus sales descripto en (11) en el cual R^b es H o metilo, R^c es metilo, y R^d es metilo.

15 (13) Un compuesto o una de sus sales descripto en (12) en el cual R^3 es H o halógeno, R^4 es halógeno-alquilo inferior o -CN, o R^3 y R^4 forman 2,2-difluor-1,3-benzodioxol mediante la unión entre sí con el anillo benceno al cual R^3 y R^4 están enlazados.

(14) Un compuesto o una de sus sales descripto en (13) en el cual R^1 es fenilo, 20 piridilo, pirazinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior y -O-alquilo inferior.

Como los compuestos específicos incluidos en la presente invención, en una forma de realización, puede ejemplificarse <Compuesto de grupo de Compuestos
25 G1> o una de sus sales. En otra forma de realización, puede ejemplificarse <Compuesto de grupo de Compuestos G2> o una de sus sales.

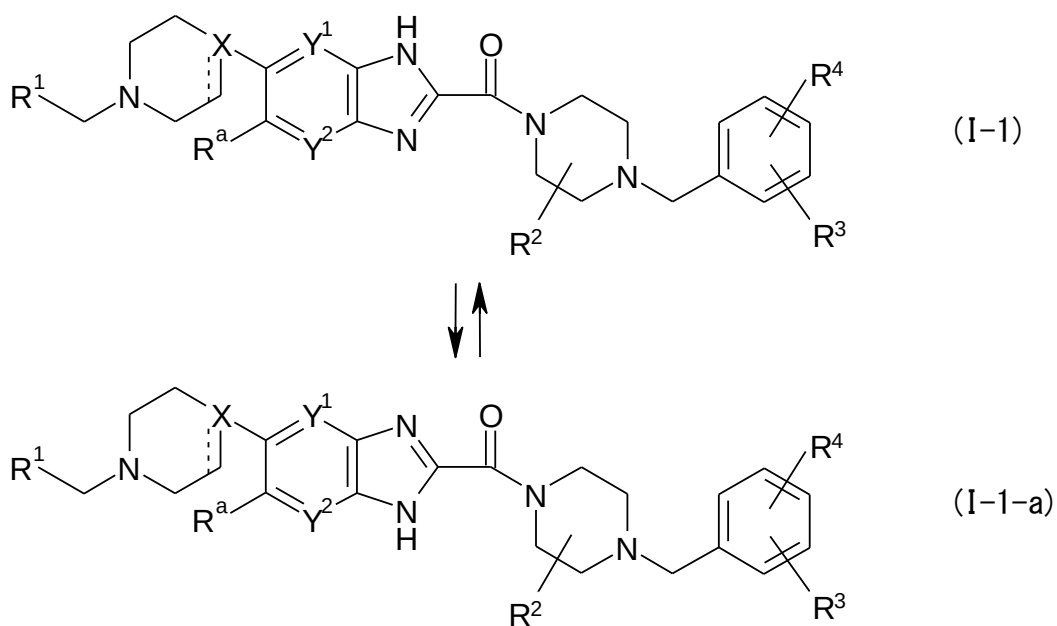
<Compuesto de grupo de Compuestos G1>:

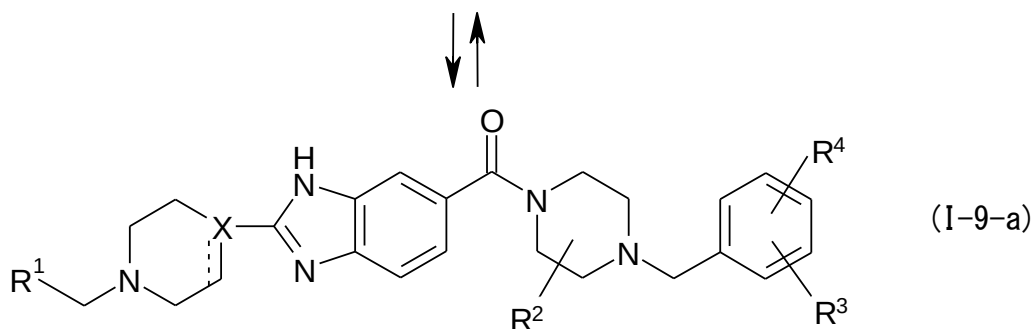
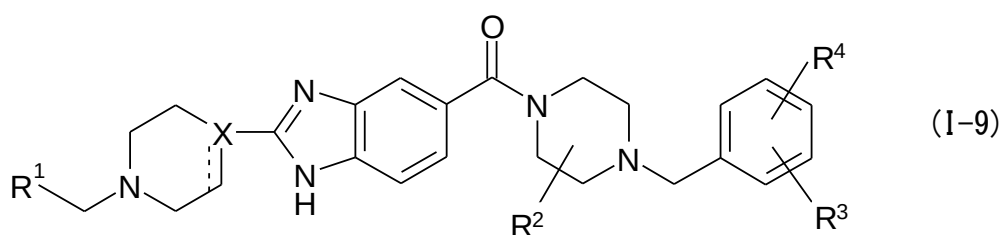
- (5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,
- (5-{1-[(5-metoxipirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,
- 5 (6-{1-[(5-metilopirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,
- (7-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}imidazo[1,2-a]piridin-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,
- 4-({4-[(5-{1-[(5-etoxipirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}-1-metilo-1H-indol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}metilo)benzonitrilo,
- 10 4-({4-[(6-{1-[(5-etoxipirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}-1-metilo-1H-indol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}metilo)benzonitrilo,
- 4-({4-[(5-{1-[(5-metoxipirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}-1-metilo-1H-indol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}metilo)benzonitrilo,
- 15 {6-[1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il]-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,
- (6-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}-1-metilo-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,
- (5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}-1-metilo-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,
- 20 4-({4-[(6-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}metilo)benzonitrilo,
- (6-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}imidazo[1,2-a]piridin-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,
- 25 {4-[(2,2-difluor-1,3-benzodioxol-5-il)metilo]piperazin-1-il}(6-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il)metanona,

- {4-[2-fluor-4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}(6-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il)metanona,
 (5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}-1-metilo-1H-pirrol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,
 5 (5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}pirazolo[1,5-a]piridin-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,
 (5-{1-[(5-metoxipirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}pirazolo[1,5-a]piridin-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,
 (2-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}-2H-indazol-5-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona, y
 10 (2-{1-[(5-etoxipirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}-2H-indazol-5-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona.
 <Compuesto de grupo de Compuestos G2>:
 (5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,
 15 (5-{1-[(5-metoxipirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,
 (6-{1-[(5-metilopirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,
 20 (7-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}imidazo[1,2-a]piridin-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,
 4-({4-[(5-{1-[(5-etoxipirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}-1-metilo-1H-indol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}metilo)benzonitrilo,
 4-({4-[(6-{1-[(5-etoxipirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}-1-metilo-1H-indol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}metilo)benzonitrilo, y
 25 4-({4-[(5-{1-[(5-metoxipirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}-1-metilo-1H-indol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}metilo)benzonitrilo.

En el compuesto de la fórmula (I), pueden presentarse tautómeros o isómeros geométricos de acuerdo con los tipos de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de la fórmula (I) se describe solamente como una forma de isómeros; sin embargo, la presente invención además incluye otros de sus isómeros, y además, incluye isómeros separados o una de sus mezclas.

Específicamente, en el caso donde en la fórmula (I-1), R^b es H, y en el caso donde en la fórmula (I-9), Y^6 es N y R^9 es H, pueden presentarse tautómeros como se muestran en la siguiente fórmula. En la presente memoria descriptiva, cualquiera de los tautómeros se describe con propósitos de conveniencia; sin embargo, la presente invención además incluye otros de sus tautómeros.





Además, el compuesto de la fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos o asimetría axial, y pueden presentarse isómeros ópticos sobre la base de estos. La presente invención además incluye isómeros ópticos separados
5 del compuesto de la fórmula (I) o una de sus mezclas.

Adicionalmente, la presente invención además incluye un profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto representado por la fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que puede ser convertido en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo
10 carboxilo o similares mediante la solvólisis o en condiciones fisiológicas. Como el grupo formador del profármaco, se ejemplifican los grupos descritos en *Prog. Med.*, 5, 2157–2161 (1985), y "Development of Pharmaceutical Products" (Hirokawa Publishing Company), 1990, vol. 7, *Molecular Design* p. 163–198.

Además, una sal del compuesto de la fórmula (I) es una sal farmacéuticamente
15 aceptable del compuesto de la fórmula (I), y una sal de adición de ácido o una sal con una base pueden formarse de acuerdo con los tipos de sustituyentes. Específicamente, se ejemplifican las sales de adición de ácido, de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido

- fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido ditoluoil tartárico, ácido cítrico, ácido metano sulfónico, ácido etano sulfónico, ácido benceno sulfónico,
- 5 ácido p-tolueno sulfónico (ácido tósico), ácido aspártico y ácido glutámico, sales de bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio o bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina y ornitina, sales de diversos aminoácidos y derivados de aminoácidos tales como acetil leucina y similares, y sales de amonio.
- 10 Asimismo, la presente invención además incluye diversos hidratos o solvatos del compuesto de la fórmula (I) y una de sus sales, y sustancias polimórficas cristalinas. Aun más, la presente invención además incluye compuestos marcados con diversos isótopos radiactivos o no radiactivos.

Método de preparación.

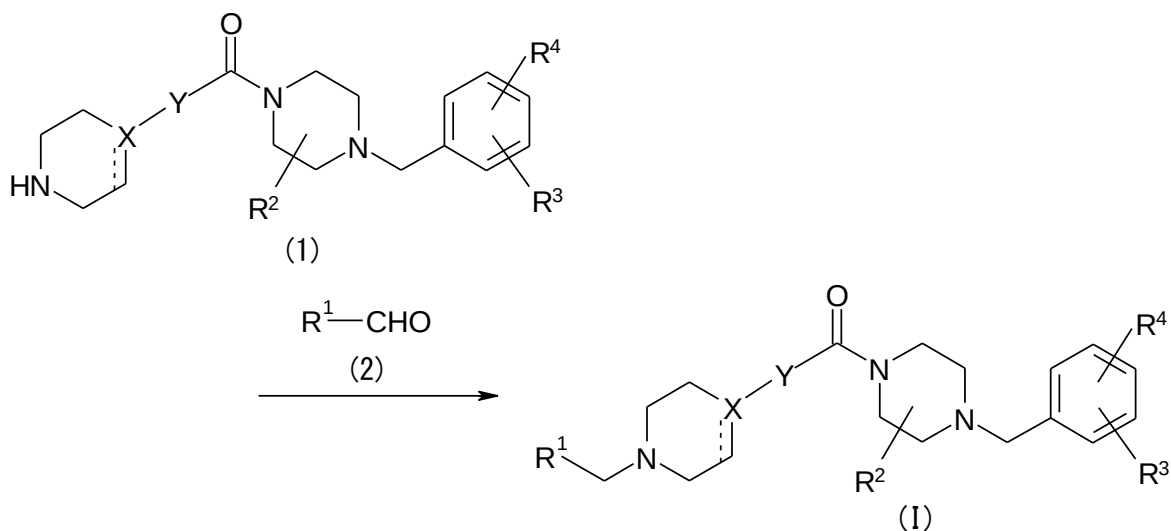
- 15 El compuesto de la fórmula (I) y una de sus sales pueden prepararse por medio de la aplicación de diversos métodos de síntesis conocidos, usando las características sobre la base de su estructura básica o los tipos de sustituyentes. En dicho momento, puede ser eficaz en una tecnología de preparación, que el grupo funcional sea sustituido con un grupo protector adecuado (grupo que puede
- 20 ser fácilmente convertido en un grupo funcional) en la etapa, de un material de partida a un intermediario, de acuerdo con los tipos de grupos funcionales. Como dicho grupo protector, los grupos protectores descritos en *Greene's Protective Groups en Organic Synthesis (4th edition, 2006)*, de P. G. M. Wuts y T. W. Greene, pueden ejemplificarse, y estos pueden ser adecuadamente seleccionados y
- 25 usados de acuerdo con las condiciones de reacción. En dicho método, primero, el grupo protector es introducido, se lleva a cabo una reacción, y el grupo protector

es eliminado, si es necesario. Mediante este procedimiento, es posible obtener un Compuesto deseado.

Además, el profármaco del compuesto de la fórmula (I) puede prepararse mediante la realización posterior de la reacción por medio de la introducción de un grupo específico en la etapa de un material de partida a un intermediario, de la misma manera que el grupo protector arriba descrito, o usando el Compuesto de la fórmula (I) obtenido. La reacción puede llevarse a cabo mediante la aplicación de métodos conocidos en la técnica relacionada, tal como la esterificación general, la amidación o deshidratación.

De aquí en adelante, se describirán métodos de preparación representativos del compuesto de la fórmula (I). Cada proceso de preparación puede además llevarse a cabo en relación con las referencias descriptas en la descripción. Además, el método de preparación de la presente invención no se limita a los ejemplos que se describen a continuación.

Primer método de preparación.



El compuesto de la fórmula (I) puede obtenerse por medio de una reacción de un compuesto (1) y un compuesto (2).

En esta reacción, el compuesto (1) y el compuesto (2) se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de ellos, en una cantidad en exceso, y su mezcla se

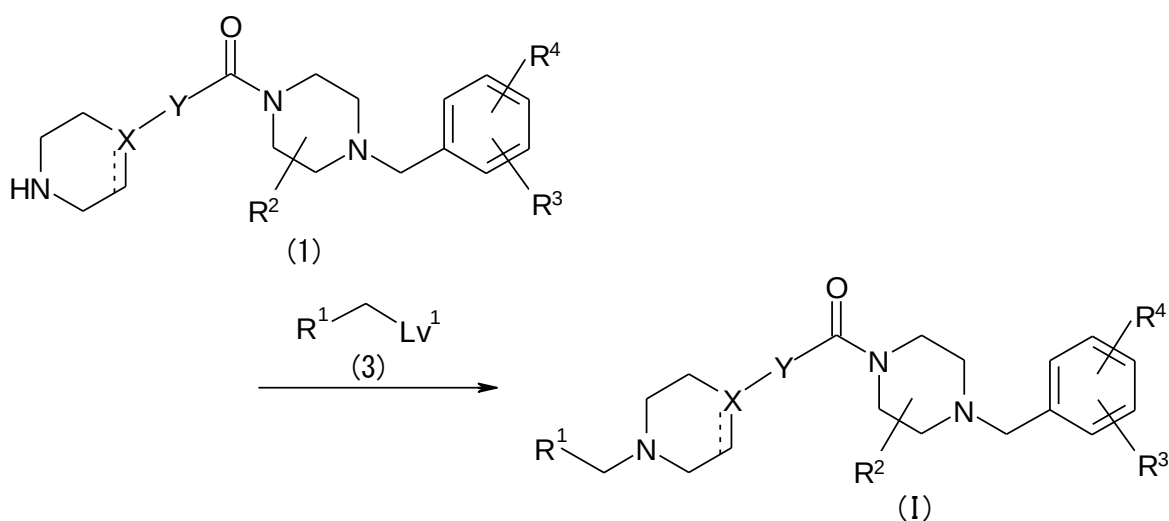
agita a un rango de -45°C a calentamiento a reflujo, preferentemente, a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente, habitualmente, durante 0,1 horas a 5 días, en un solvente que es inerte a la reacción, en presencia de un reductor. Ejemplos del solvente utilizado en esta reacción, que no se limitan en particular, incluyen alcoholes tales como metanol y etanol, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano (THF), dioxano y dimetoxietano; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, y una de sus mezclas. Ejemplos del agente reductor incluyen cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio y borohidruro de sodio. La reacción se puede llevar a cabo, preferentemente, en presencia de un agente deshidratante, tal como tamices moleculares, o un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico y complejo de isopropóxido de titanio (IV).

Referencias.

Comprehensive Organic Functional Group Transformations II, de A. R. Katritzky y R. J. K. Taylor, 2da. edición, Elsevier Pergamon, 2005

Courses in Experimental Chemistry (5ta. edición), editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen Co., Ltd.).

Método de preparación 2.



(en la fórmula, Lv^1 representa un grupo de salida).

El compuesto de la fórmula (I) puede obtenerse por medio de una reacción de un compuesto (1) y un compuesto (3). Ejemplos del grupo de salida de Lv^1 incluyen halógeno, un grupo metanosulfonilo y un grupo p-toluenosulfonilo.

- 5 En esta reacción, el compuesto (1) y el compuesto (3) se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de ellos, en una cantidad en exceso, y su mezcla se agita a un rango desde enfriamiento hasta temperatura de reflujo, preferentemente, a una temperatura de 0°C a 80°C, habitualmente, durante 0,1 horas a 5 días, en un solvente que es inerte a la reacción, o en ausencia de un
- 10 solvente. Ejemplos del solvente utilizado en esta reacción, que no son particularmente limitados, incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano (THF), dioxano y dimetoxietano, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido,
- 15 acetato de etilo, acetonitrilo, y una de sus mezclas. En algunos casos, es conveniente, para un suave progreso de la reacción, llevar a cabo la reacción en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletil amina, y N-metilmorfolina, o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de potasio.

20 Referencias.

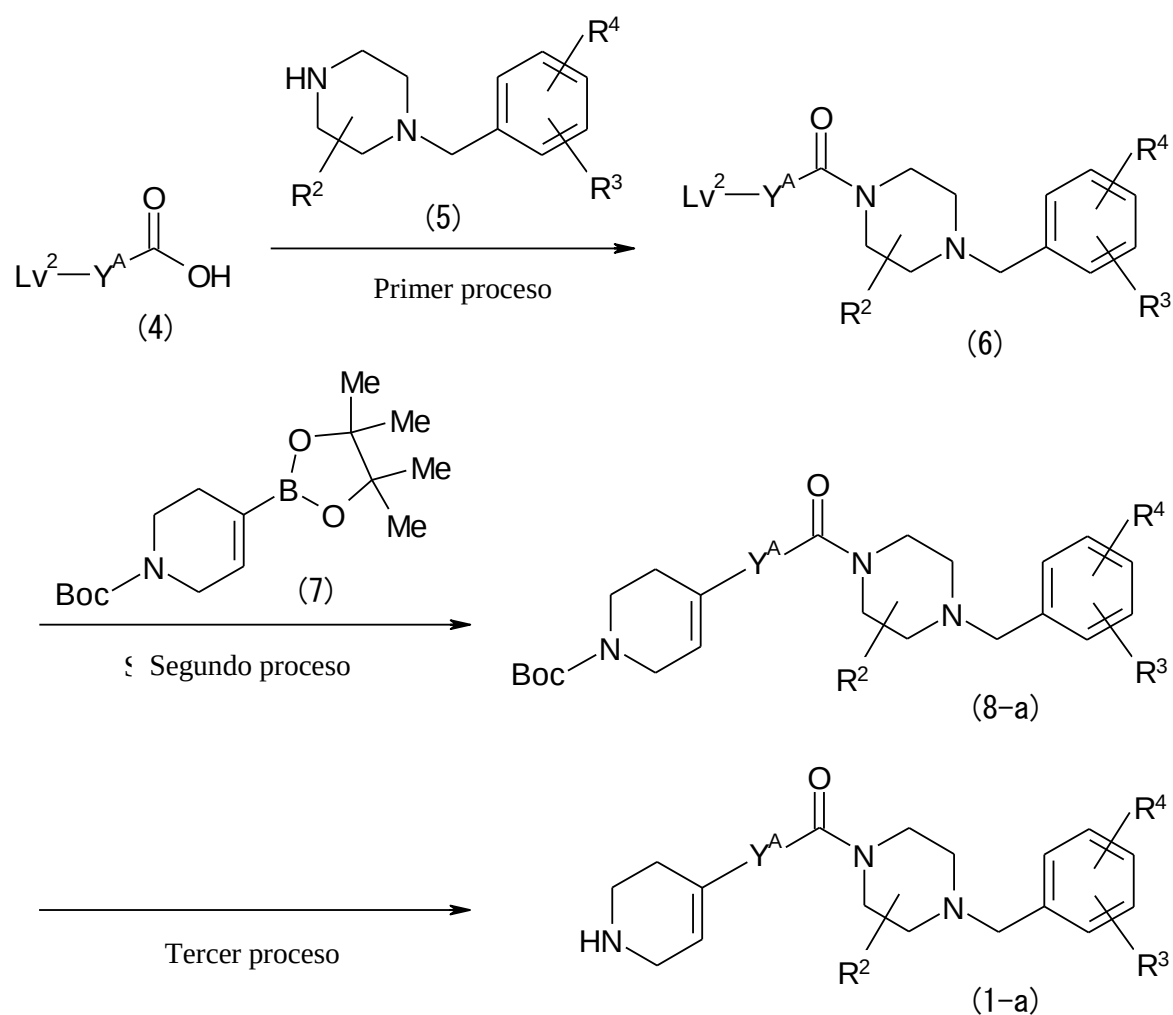
Organic Functional Group Preparations", de S. R. Sandler y W. Karo, 2da. edición, vol. 1, Academic Press Inc., 1991.

Courses in Experimental Chemistry (5ta. ed.) editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen Co., Ltd.).

- 25 En los métodos de preparación anteriores, puede prepararse un compuesto de partida, mediante el uso de, por ejemplo, los métodos que se presentan a

continuación, los métodos descritos en los Ejemplos de Preparación que se describen más adelante, métodos conocidos, o sus métodos modificados.

Síntesis de material de partida 1-1.



5

(En la fórmula, Y^{A} se refiere a un grupo del cual el átomo C que constituye un anillo en Y en el compuesto de la fórmula (I) está enlazado a X, Lv^2 se refiere a un grupo de salida que está enlazado al átomo C que constituye un anillo de Y^{A} , Me se refiere a metilo, y Boc se refiere a ter-butoxicarbonilo. Se aplicará lo mismo en adelante).

10

El método de preparación es un método en el cual X está enlazado al átomo C que constituye un anillo en Y en un compuesto de partida (1) en el primer método

de preparación y el segundo método de preparación, y se prepara un compuesto (1-a) del cual X es C. Aquí, los ejemplos del grupo de salida de Lv^2 incluyen grupos halógeno, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo y trifluormetanosulfonilo.

5 Primer proceso.

Este proceso es un proceso en el cual se obtiene un compuesto (6) mediante el sometimiento de un compuesto (4) y un compuesto (5) a una reacción de amidación.

En esta reacción, el compuesto (4) y el compuesto (5) se usan en cantidades
 10 equivalentes, o cualquiera de ellos, en una cantidad en exceso, y su mezcla se agita a un rango desde enfriamiento hasta calentamiento, preferentemente, a una temperatura de -20°C a 60°C , habitualmente, durante 0,1 horas a 5 días, en un solvente que es inerte a la reacción, en presencia de un agente de condensación. Ejemplos del solvente utilizado en esta reacción, que no son particularmente
 15 limitados, incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, o cloroformo; éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano (THF), dioxano, dimetoxietano, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, o agua, y una de sus mezclas. Ejemplos del agente de condensación
 20 incluyen N-[3-(dimetiloamino)propil]-N'-etilcarbodiimida o uno de sus clorhidratos; diciclohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, difenilfosforil azida, oxiclورو de fósforo, y el agente de condensación no se limita a ellos. Puede ser preferible para la reacción el uso de un aditivo (por ejemplo, 1H-benzotriazol-1-ol), en algunos casos. En ciertos casos, es conveniente, para el suave progreso
 25 de la reacción, llevar a cabo la reacción en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y N-metil morfolina, o bases

inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de potasio.

Además, también es posible usar un método en el cual se convierte ácido carboxílico (4) en uno de sus derivados reactivos, y luego, se hace reaccionar con amina (5). Ejemplos del derivado reactivo de ácido carboxílico incluyen haluros ácidos obtenidos por una reacción con un agente halogenante tales como oxiclورو de fósforo y cloruro de tionilo, y anhídridos ácidos mixtos obtenidos por una reacción con isobutil cloroformiato, y ésteres activos obtenidos por la condensación con 1H-benzotriazol-1-ol. La reacción de estos derivados reactivos con el compuesto (5) puede llevarse a cabo en un rango desde enfriamiento hasta calentamiento, y preferentemente, de -20°C a 60°C , en un solvente que es inerte a la reacción tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos y éteres, y en algunos casos, es conveniente, para el suave progreso de la reacción, llevar a cabo la reacción en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y N-metilomorfolina.

Referencias.

Organic Functional Group Preparations, de S. R. Sandler y W. Karo, 2da. edición, vol. 1, Academic Press Inc., 1991.

Courses in Experimental Chemistry (5ta. ed.)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 16 (2005) (Maruzen Co., Ltd.).

Segundo proceso.

Este proceso es un proceso en el cual se obtiene un compuesto (8-a) mediante el sometimiento de un compuesto (6) y un compuesto (7) a una reacción de acoplamiento.

En esta reacción, los compuestos (6) y (7) se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de ellos, en una cantidad en exceso, y su mezcla se agita en un rango desde temperatura ambiente hasta calentamiento a reflujo, habitualmente,

durante 0,1 horas a 5 días, en un solvente que es inerte a la reacción, en presencia de una base y un catalizador de paladio. Esta reacción es preferentemente llevada a cabo en una atmósfera de gas inerte. Ejemplos del solvente utilizado en esta reacción, que no son particularmente limitados, incluyen

5 hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, y xileno, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano (THF), dioxano, y dimetoxietano, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido, agua, y un solvente mixto de los anteriores. Ejemplos preferidos

10 de la base incluyen bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio e hidróxido de sodio. Como el catalizador de paladio, se prefieren tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio y diclorobis[di-ter-butil(4-dimetiloaminofenilo)fosfina]paladio.

15 Referencias.

Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, editado por A. d. Meijere y F. Diederich, 1ra. edición, VCH Publishers Inc., 1997.

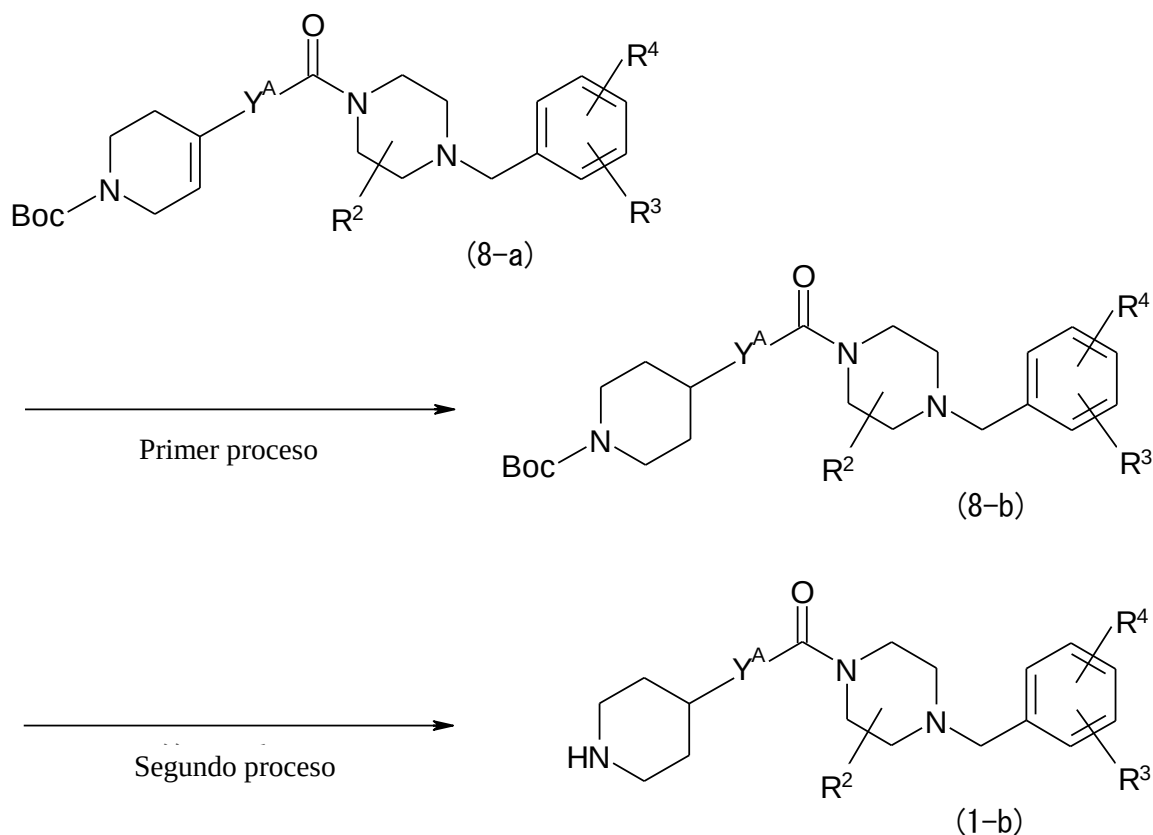
Courses in Experimental Chemistry (5ta. ed.), editado por The Chemical Society of Japan, vol. 13 (2005) (Maruzen Co., Ltd.).

20 Tercer proceso.

Este proceso es un proceso en el cual se obtiene un compuesto (1-a) mediante el sometimiento de un compuesto (8-a) a una reacción de eliminación de Boc. Esta reacción, por ejemplo, puede llevarse a cabo por un método descrito en *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4ta. ed., 2006), de P. G. M. Wuts y T. W. Greene.

25

Síntesis de material de partida 1-2.



El método de preparación es un método en el cual X está enlazado a átomo C que constituye un anillo en Y en un compuesto de partida (1) en el primer método de preparación y el segundo método de preparación, y se prepara un compuesto (1-b) donde X es CH.

Primer proceso.

Este proceso es un proceso en el cual se obtiene un compuesto (8-b) al someter un compuesto (8-a) a una reacción de hidrogenación.

- En esta reacción, el compuesto (8-a) se agita, habitualmente, durante 1 hora a 5 días, en un solvente que es inerte a la reacción, en presencia de un catalizador metálico, en una atmósfera de hidrógeno. Esta reacción habitualmente se lleva a cabo en un rango desde enfriamiento hasta calentamiento, y preferentemente, a una temperatura de temperatura ambiente a 60°C. Ejemplos del solvente utilizado en esta reacción, que no son particularmente limitados, incluyen alcoholes tales

como metanol, etanol y 2-propanol, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano (THF), dioxano y dimetoxietano, agua, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido, y una de sus mezclas. Como el catalizador metálico, pueden usarse apropiadamente los catalizadores de paladio tales como paladio sobre carbono, negro de paladio e hidróxido de paladio; catalizadores de platino tales como placa de platino, óxido de platino; catalizadores de níquel tales como níquel reducido y níquel Raney; catalizadores de rodio tales como cloro(trifenilofosfina)rodio; o catalizadores de hierro tales como hierro reducido. En lugar de gas hidrógeno, pueden usarse también ácido fórmico o formiato de amonio, en cantidades equivalentes a una cantidad en exceso con respecto al compuesto (8-a).

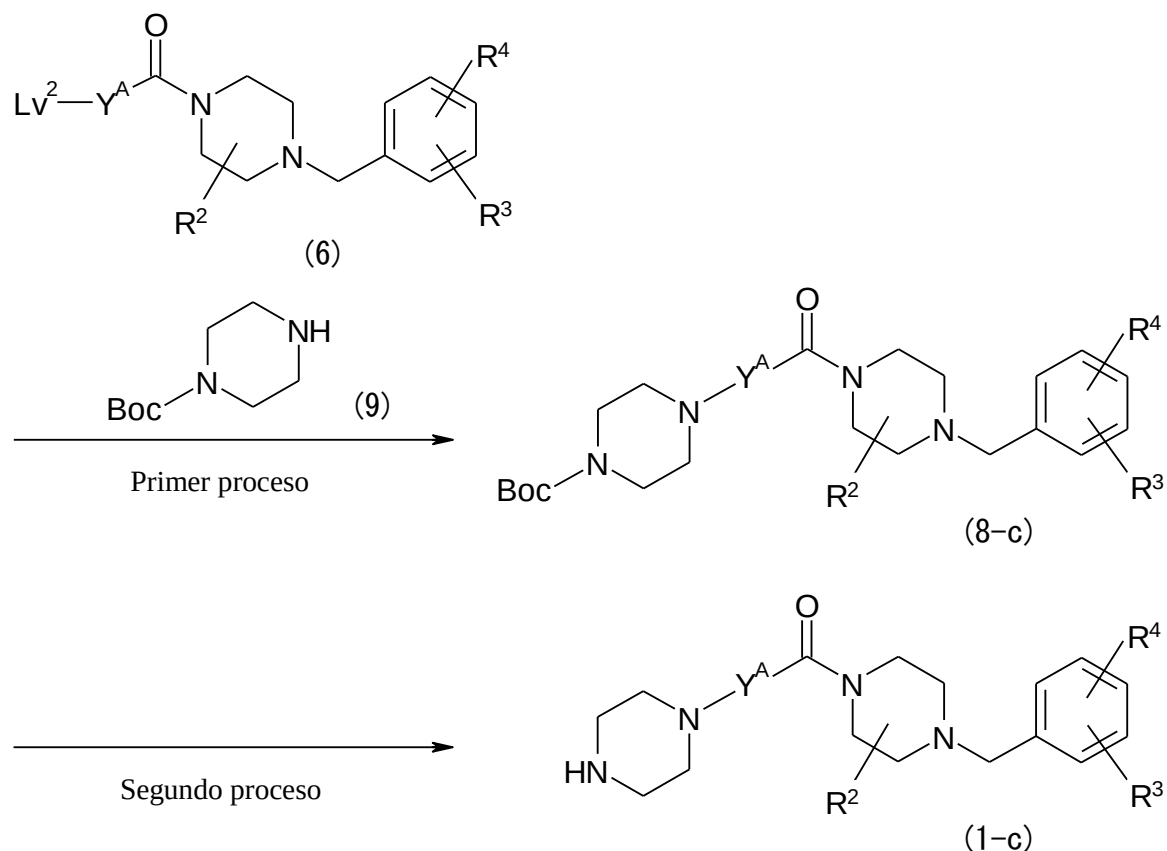
Referencias.

- Reductions in Organic Chemistry*, 2da. ed. (ACS Monograph: 188), de M. Hudlicky, ACS, 1996.
- Courses in Experimental Chemistry* (5ta. ed.), editado por The Chemical Society of Japan, vol. 19 (2005) (Maruzen Co., Ltd.).

Segundo proceso.

Este proceso es un proceso en el cual se obtiene un compuesto (1-b) al someter un compuesto (8-b) a una reacción de eliminación de Boc. La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con el tercer proceso de Síntesis de material de partida 1-1.

Síntesis de material de partida 1–3.



El método de preparación es un método en el cual X está enlazado al átomo C que constituye un anillo en Y en un compuesto de partida (1) en el primer método de preparación y el segundo método de preparación, y se prepara un compuesto

5 (1-c) donde X es N.

Primer proceso.

Este proceso es un proceso en el cual un compuesto (8-c) se obtiene al llevar a cabo una reacción de sustitución o una reacción de acoplamiento con un

10 compuesto (9) sobre la base de una diferencia en la reactividad del compuesto (6).

En el caso donde la reactividad del compuesto (6) es relativamente alta, como en el caso donde Lv^2 está enlazado al átomo C de la estructura $-C=N-$ en Y^1 , es posible obtener el compuesto (8-c) por medio de una reacción de sustitución con

el compuesto (9). Esta reacción puede llevarse a cabo de la misma manea que en el segundo método de preparación.

Además, en el caso donde la reactividad del compuesto (6) es relativamente baja, es posible obtener el compuesto (8-c) por medio de una reacción de acoplamiento con el compuesto (9). En esta reacción, el compuesto (6) y el
 5 compuesto (9) se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de ellos, en una cantidad en exceso, y su mezcla se agita en un rango desde temperatura ambiente hasta calentamiento a reflujo, habitualmente, durante 0,1 horas a 5 días, en un solvente que es inerte a la reacción o en ausencia de un solvente, en
 10 presencia de un catalizador predeterminado. Esta reacción es preferentemente llevada a cabo en una atmósfera de gas inerte. Ejemplos del solvente utilizado en esta reacción, que no son particularmente limitados, incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano (THF), dioxano y dimetoxietano, hidrocarburos halogenados tales
 15 como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, N-metilpirrolidona, N,N-dimetiloformamida (DMF), N,N-dimetiloacetamida, dimetil sulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, ter-butil alcohol, y una de sus mezclas. Ejemplos del catalizador predeterminado incluyen acetato de paladio, tris(dibencilideno acetona) dipaladio, y aducto de cloruro de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo)[2-(2-aminoetilo)fenilo]paladio y ter-butil metil éter. Además, en el caso de usar un
 20 catalizador de paladio, como uno de sus ligandos, puede usarse además trifenilofosfina, 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilofosfina), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 4,5-bis(difenilofosfino)-9,9-dimetiloxanteno, diciclohexil(2',6'-diisopropoxibifenilo-2-il)fosfina. Además, en algunos casos, es
 25 conveniente, para el suave progreso de la reacción, llevar a cabo la reacción en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y N-metilomorfolina, bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato

de sodio, carbonato de cesio, o hidróxido de potasio, ter-butóxido de sodio o hexametildisilazida de litio. En algunos casos, es conveniente, para el suave progreso de la reacción, calentar la mezcla de reacción por medio de la irradiación de microondas.

5 Referencias.

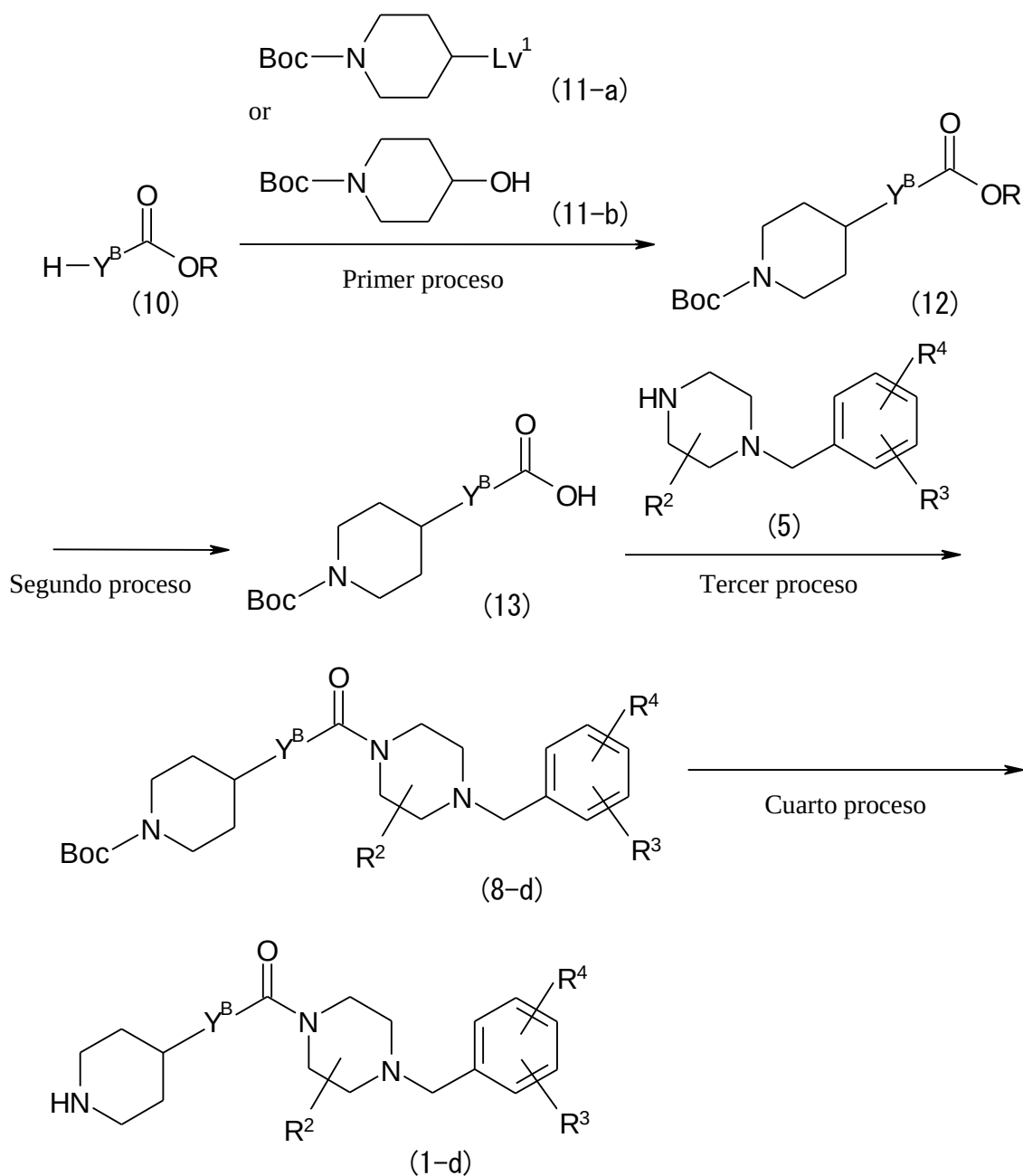
Organic Functional Group Preparations, de S. R. Sandler y W. Karo, 2da. ed., vol. 1, Academic Press Inc., 1991.

Courses en Experimental Chemistry (5ta. ed.), editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen Co., Ltd.).

10 Segundo proceso.

Este proceso es un proceso en el cual se obtiene un compuesto (1-c) al someter el compuesto (8-c) a una reacción de eliminación de Boc. La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con el tercer proceso de Síntesis de material de partida 1-1.

Síntesis de material de partida 2.



(En la fórmula, Y^{B} se refiere a un grupo cuyo átomo N que constituye un anillo en Y en el compuesto de la fórmula (I) está enlazado a X, y R se refiere a alquilo inferior. Además, H en un compuesto (10) está enlazado al átomo N que constituye un anillo en Y^{B} , y está enlazado al átomo C en una posición 4 de un anillo de piperidina en un compuesto (1-d)).

El método de preparación es un método en el cual X está enlazado al átomo N que constituye un anillo en Y en un compuesto de partida (1) en el primer método de preparación y el segundo método de preparación, y se prepara un compuesto (1-d) donde X es CH.

5 Primer proceso.

Este proceso es un proceso en el cual se obtiene un compuesto (12) por medio de una reacción de alquilación de un compuesto (10) y un compuesto (11-a), o una reacción de Mitsunobu del compuesto (10) y un compuesto (11-b).

La reacción de alquilación de este proceso puede llevarse a cabo de acuerdo con el segundo método de preparación.

Además, en la reacción de Mitsunobu de este proceso, los compuestos (10) y (11-b) se usan en cantidades equivalentes, o cualquiera de ellos, en una cantidad en exceso, y su mezcla se agita en un rango desde temperatura ambiente hasta calentamiento a reflujo, habitualmente, durante 0,1 horas a 5 días, en un solvente que es inerte a la reacción tal como tolueno, en presencia de cianometiltributil fosforano.

Segundo proceso.

Este proceso es un proceso en el cual se obtiene un compuesto (13) al someter un compuesto (12) a una reacción de hidrólisis. Esta reacción, por ejemplo, puede llevarse a cabo por medio de un método descrito en *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4ta. ed., 2006), de P. G. M. Wuts y T. W. Greene.

Tercer proceso.

Este proceso es un proceso en el cual se obtiene un compuesto (8-d) al someter un compuesto (13) y el compuesto (5) a una reacción de amidación. La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con el primer proceso de Síntesis de material de partida 1-1.

Cuarto proceso.

Este proceso es un proceso en el cual se obtiene el compuesto (1-d) al someter el compuesto (8-d) a una reacción de eliminación de Boc. La reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con el tercer proceso de Síntesis de material de
5 partida 1-1.

El compuesto de la fórmula (I) es aislado y purificado como un compuesto libre, una de sus sales, un hidrato, un solvato, o una sustancia polimórfica cristalina. La sal del compuesto de la fórmula (I) puede prepararse por medio de una reacción de formación de sal común.

10 La aislación y purificación se llevan a cabo mediante la aplicación de operaciones químicas habituales, como la extracción, la cristalización fraccional, diversos tipos de cromatografía fraccional y similares.

Pueden prepararse diversos isómeros mediante la selección de un compuesto de partida adecuado, o pueden separarse usando una diferencia en las propiedades
15 fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, se obtienen isómeros ópticos por medio de métodos de resolución óptica generales (por ejemplo, la cristalización fraccional que conduce a una sal diastereómera con un ácido o una base ópticamente activos, o la cromatografía usando una columna quiral, o similar) de una mezcla racémica, y además pueden prepararse a partir de un compuesto de
20 partida ópticamente activo adecuado.

La actividad farmacológica del compuesto de la fórmula (I) fue confirmada por los ensayos que se exponen a continuación.

Ejemplo de ensayo 1.

Evaluación del efecto inhibitorio del Complejo mitocondrial I humano.

Se extrajeron las mitocondrias del tumor MDA–MB–453, y se evaluó la actividad inhibitoria del Complejo I, de los compuestos de ensayo.

- 5 Las células de la estirpe celular de cáncer de mama positiva para la mutación PIK3CA humana, MDA–MB–453, fueron implantadas por vía subcutánea en ratones atímicos; el tumor MDA–MB–453 se extirpó; se agregó a este una solución de extracción de mitocondrias (sacarosa, 0,25 M; EDTA, 2 mM; Tris, 10 mM/HCl, pH 7,5) de 9 veces el peso del tumor y se llevó a cabo sobre este la
- 10 trituración. La mezcla de reacción se centrifugó a 600 x g y a 4°C durante 10 minutos, para obtener un sobrenadante, y el sobrenadante se centrifugó a 14.000 x g y a 4°C durante 10 minutos, de modo de obtener una miniesfera. La miniesfera se suspendió en Tris, 10 mM/HCl, a pH 7,5, de 5 veces el peso del tumor extirpado, de modo de obtener una suspensión mitocondrial humana.
- 15 A continuación, se agregaron 25 µl de la suspensión mitocondrial humana por 1 ml de solución de medición de actividad de Complejo I (fosfato de potasio, 200 mM, pH 7,6, 0,35% albúmina sérica bovina (BSA), 60 µM 2,6–diclorofenol–indofenol, 70 µM decilubiquinona, 1 µM antimicina). Luego de suministrar en una placa de 96 o 384 receptáculos, se agregaron un compuesto de ensayo (de
- 20 10.000 nM a 0,3 nM) y DMSO, que es un solvente para el compuesto de ensayo como un control negativo, de manera de que una concentración final de rotenona, que es un inhibidor del Complejo I como un control positivo, se torna 1 µM. Adicionalmente, se agregó NADH de modo de lograr una concentración final de 0,2 mM, y se midió un cambio en la absorbancia a una longitud de onda de 600
- 25 nm usando SpectraMax (fabricado por Molecular Devices LLC) establecido a 37°C previamente. Los valores de señales en un tratamiento de DMSO se establecen al máximo, los valores de señal en un tratamiento de Rotenona, 1 µM, se establecen

- al mínimo; se calculó una variación de señal dentro de un rango en el cual la reacción es lineal, y se calcularon los valores de inhibición del 50% (IC_{50}) por medio de un método de regresión logística. Los resultados de algunos compuestos de la fórmula (I) se exponen en la Tabla 1. Además, en la Tabla, Ej. 5 indica Ejemplo Nro. (lo mismo se aplicará en adelante).

Tabla 1.

Ej.	IC_{50} (nM)	Ej.	IC_{50} (nM)
1	41	38	59
7	75	44	87
8	83	49	18
18	7,1	57	12
23	160	66	120
35	1,8	69	22
36	55	79	120
37	29		

Ejemplo de ensayo 2.

Evaluación del efecto de activación de AMPK.

- Midiendo la fosforilación del 79 serina (Ser79) de Acetil-CoA Carboxilasa (ACC) que es un sustrato de AMPK con Cell ELISA, se evaluó el efecto de la activación de AMPK por el compuesto de ensayo.

- A fin de lograr que las célula MDA-MB-453 se convirtiera en 15.000 células por receptáculo, se sembraron 36 μ l en medio de Leibovitz L-15 que incluía 10% de suero bovino fetal (fabricado por Life Technologies Corp.) en una placa de 384 receptáculos, seguido del cultivo a 37°C durante la noche, en ausencia de CO₂. Al día siguiente, el compuesto de ensayo y DMSO, que es un solvente para el compuesto de ensayo como un control negativo, se diluyeron con un medio nuevo de modo de tornarse una concentración de 10 veces la concentración final, y el producto resultante se agregó en 4 μ l a cada receptáculo (el compuesto de ensayo tenía 10 etapas en una concentración final de 10.000 nM a 0,3 nM, una concentración final de DMSO fue del 0,1%), seguido del cultivo a 37°C durante 2 horas en ausencia de CO₂. Luego del cultivo, se agregaron 20 μ l de una solución

al 40% de glioxal (Nacalai Tesque) a cada receptáculo, y a continuación, las células se fijaron mediante el reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se eliminó el sobrenadante mediante la centrifugación de la placa; y luego, se agregó solución salina regulada con fosfato (PBS, conforme a sus siglas en inglés) que contenía 0,1% Triton X-100, a cada receptáculo, en 20 µl, seguido de la incubación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego, se eliminó la solución salina regulada con fosfato que contenía 0,1% Triton X-100 mediante la centrifugación durante 8 segundos, a 800 r. p. m. (toda la operación de eliminación de solución por centrifuga que se describe a continuación se llevó a cabo en las mismas condiciones), y luego, se agregó solución de bloqueo (regulador de bloqueo ODYSSEY; fabricado por Li-COR Biosciences) a cada receptáculo, en 20 µl, seguido del reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de bloqueo se eliminó por centrifugación, excepto la solución de bloqueo por centrifugación, y a continuación, se agregó a cada receptáculo una solución de bloqueo diluida de modo tal que la cantidad de anticuerpo de fosforilación (fabricado por Cell Signaling Technology, Inc.) de ACC Ser79 como un anticuerpo primario fue de 1/500, en 10 µl, seguida del reposo a 4°C durante la noche. Al día siguiente, el líquido de la reacción se eliminó mediante la centrifugación de la placa, y luego, se agregó solución salina regulada con Tris (TBS, conforme a sus siglas en inglés) que contenía 0,05% de Tween-20 (fabricada por Thermo Scientific Inc.; utilizada en 1x donde 20x TBS Tween-20 estaba diluido con agua de intercambio iónico) a cada receptáculo, en 25 µl, seguido del lavado de cada receptáculo mediante la eliminación por centrifuga. El lavado de cada receptáculo se repitió un total de 3 veces. Luego del lavado, una solución de bloqueo diluida de modo tal que la cantidad de IgG anticonejo de cabra IRDye 800CW (fabricado por Li-CoR Biosciences) como un anticuerpo secundario fuera de 1/1000 a cada receptáculo, en 10 µl, seguido del reposo a

temperatura ambiente durante 1 hora. Luego de la reacción del anticuerpo secundario, se eliminó el líquido de la reacción mediante la centrifugación de la placa, y a continuación, cada receptáculo se lavó tres veces con 0,05% de solución que contenía Tween-20 TBS de la misma manera que luego de la reacción del anticuerpo primario. Después de eliminar la solución de lavado, sin cambio, la placa se secó al aire a temperatura ambiente durante 3 horas o más, y se midieron las señales por Aeries (fabricado por Li-CoR Biosciences). Los valores de señal en un tratamiento de DMSO se establecieron en el mínimo, los valores de señales cuando alcanzaron una meseta se establecieron al máximo, y se calcularon los valores de activación del 50% (EC_{50}) por medio del método de regresión logística. Los resultados de algunos compuestos de la fórmula (I) se exponen en la Tabla 2.

Tabla 2.

Ej.	EC_{50} (nM)	Ej.	EC_{50} (nM)
1	24	38	13
7	8,3	44	5,2
8	13	49	6,5
14	34	50	14
18	3,0	57	1,8
19	10	58	0,86
23	19	66	2,8
35	3,6	69	1,8
36	5,1	79	3,3
37	10		

Ejemplo de ensayo 3.

Evaluación del efecto inhibitorio independiente de la estructura, de la proliferación celular con respecto a las células de la estirpe celular de cáncer de mama positiva para la mutación PIK3CA humana MDA-MB-453.

Se evaluó el efecto sobre la proliferación de células de cáncer del compuesto de ensayo.

La medición (método de colonia) de la proliferación celular independiente de la estructura se conoce como un sistema en el cual se mide el efecto

anticancerígeno del compuesto de ensayo. Como un método para la medición de la proliferación celular no adhesiva, que sustituye el método de colonia, existe un método de uso de una placa no adhesiva, de la siguiente manera.

A fin de que las células de la estirpe celular de cáncer de mama positivas para la mutación PIK3CA humana MDA-MB-453 se tornaran 500 células por receptáculo, en una placa no adhesiva de 384 receptáculos (placa Lipidure-Coat plate AT-384; fabricada por NOF Corporation), se sembraron 36 μ l/receptáculo en medio de Leibovitz L-15 que incluía suero bovino fetal al 10% (fabricado por Life Technologies Corp.), seguido del cultivo a 37°C durante la noche, en presencia de CO₂. Al día siguiente, el compuesto de ensayo (el compuesto de ensayo tenía 11 etapas en una concentración final de 10.000 nM a 0,1 nM), y DMSO, que es un solvente para el compuesto de ensayo como un control negativo, se diluyeron con el medio, y se agregaron 4 μ l a las células. A continuación, las células se cultivaron durante 4 días a 37°C en ausencia de CO₂, y se agregó un reactivo citométrico (ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability, fabricado por Promega Corporation). El producto resultante se agitó durante 30 minutos, y luego, se llevó a cabo la medición usando un aparato de medición de luminiscencia (ARVO, fabricado por Perkin Elmer Inc.). El valor medido en el medio solo se estableció en 100% de inhibición; el valor medido del control negativo se estableció en 0% de inhibición, y se calculó un índice de inhibición (%) del compuesto de ensayo. Se calcularon las concentraciones de inhibición del 50% (valores IC₅₀) por medio del método de regresión logística. Los resultados de algunos compuestos de la fórmula (I) se exponen en la Tabla 3.

Tabla 3.

Ej.	IC ₅₀ (nM)	Ej.	IC ₅₀ (nM)
1	12	38	8,1
7	12	44	4,2
8	26	49	2,8
14	7,6	50	4,0
18	2,5	57	0,65
19	8,5	58	0,55
23	40	66	6,2
35	5,2	69	3,2
36	11	79	7,8
37	8,9		

Ejemplo de ensayo 4.

Evaluación del efecto antitumoral en células de la estirpe celular de cáncer de mama positiva para la mutación PIK3CA humana MDA–MB–453 en un ratón portador de cáncer.

- Se inyectaron por vía subcutánea 3×10^6 células MDA–MB–453 suspendidas con PBS, para ser implantadas en el dorso de un ratón atímico de 5 a 6 semanas de edad macho, Balb/c (provisto por Charles River Laboratories, Japón); 10 días luego de la plantación, se administró el compuesto de ensayo. El ensayo se llevó a cabo en cinco ratones respectivos del grupo de solvente y el grupo de compuesto de ensayo administrado; se administró solución de ciclodextrina acuosa al 6% al grupo de solvente; y se administró una mezcla de 6% de solución de ciclodextrina acuosa y el compuesto de ensayo (1 o 3 mg/kg) por vía oral, al grupo de compuesto de ensayo administrado. La administración se llevó a cabo una vez por día durante 15 días, y se midieron el peso corporal y el tamaño del tumor aproximadamente día por medio. Se usó la siguiente ecuación para calcular el volumen tumoral.

$$[\text{Volumen tumoral (mm}^3)] = [\text{eje mayor de tumor (mm)}] \times [\text{eje menor de tumor (mm)}]^2 \times 0,5.$$

- El volumen del tumor del grupo de compuesto de ensayo administrado en la fecha de inicio de la administración de compuesto de ensayo, y el volumen de tumor en

el grupo de solvente en la fecha de terminación de la administración se establecieron en 100% de inhibición y 0% de inhibición, respectivamente, y se calculó el índice de inhibición (%) del compuesto de ensayo. Además, en el caso donde el volumen tumoral del grupo de compuesto de ensayo administrado fue menor que el volumen tumoral en la fecha de inicio de la administración, el volumen de tumor de la fecha de inicio de administración del compuesto de ensayo se estableció en 0% de regresión (es decir, 100% de inhibición), y el volumen de tumor 0 se estableció en 100% de regresión, y se calculó el índice de regresión (%) del compuesto de ensayo. Los resultados de algunos compuestos de la fórmula (I) se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Ej.	Dosis compuesto de ensayo	de de	Efecto antitumoral
1	3 mg/kg		26% regresión
7	3 mg/kg		49% regresión
8	3 mg/kg		88% inhibición
36	3 mg/kg		10% regresión
66	1 mg/kg		91% regresión
69	1 mg/kg		87% regresión
79	1 mg/kg		43% regresión

Además, como se expone en los siguientes Ejemplos de ensayo, las células de la estirpe celular de cáncer de mama positiva para la mutación PIK3CA humana MDA-MB-453 donde el efecto antitumoral fue confirmado en el Ejemplo de ensayo 4 son estirpes celulares de cáncer de mama positivas para la mutación PIK3CA humana en las cuales MCT4 no se expresa.

Ejemplo de ensayo 5.

Evaluación del efecto antitumoral en varias estirpes celulares de cáncer de mama positivas para la mutación PIK3CA humanas en un ratón portador de cáncer.

De la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 4, se evaluó el efecto antitumoral en un ratón portador de cáncer, del compuesto de ensayo con respecto a células BT-474, células HCC1954, células MDA-MB-361, células

CAL-51 y células OCUB-M, que son estirpes celulares de cáncer de mama positivas para la mutación PIK3CA humana.

En consecuencia, el compuesto de ensayo exhibió el efecto de regresión sobre el tumor en una dosis de 8 mg/kg, con respecto a células BT-474 y células OCUB-M, y no exhibieron el efecto antitumoral de 50% de inhibición o más con respecto a otras células HCC1954, células MDA-MB-361 y células CAL-51.

Ejemplo de ensayo 6.

Medición del nivel de expresión de MCT4 en varias estirpes celulares de cáncer de mama positivas para la mutación PIK3CA humana.

Usando el siguiente método, se midió el nivel de expresión de MCT4 en el tumor de células MDA-MB-453 (Ejemplo de ensayo 4), células BT-474, células HCC1954, células MDA-MB-361, células CAL-51 y células OCUB-M (anteriormente, Ejemplo de ensayo 5).

El tumor del grupo administrado con solvente se recogió de un ratón portador de cáncer en el cual la administración de compuesto de ensayo finalizó en el Ejemplo de ensayo 4 o el Ejemplo de ensayo 5, y se congeló de inmediato en nitrógeno líquido. Una mezcla de CelLytic MT (fabricado por Sigma-Aldrich Co. LLC), cóctel de inhibidor de proteasa (fabricado por F. Hoffmann-La Roche Ltd.), y cóctel de inhibidor de fosfatasa (fabricado por Sigma-Aldrich Co. LLC) se agregó a una porción del tumor recogido, y el tumor se homogeneizó por Tissue Lyser II (fabricado por QIAGEN). La misma cantidad de solución de proteína de tumor se sometió a la electroforesis en gel NuPAGE 4-12% Bis-Tris Gel (fabricado por Life Technologies Corp.), y se transfirió a una membrana de PVDF. Luego de llevar a cabo el bloqueo por medio del reactivo de bloqueo PVDF Blocking Reagent para la solución Can Get Signal (fabricada por Toyobo Co., Ltd.), la membrana de PVDF se hizo reaccionar con un anticuerpo MCT4 (H90; fabricado por Santa Cruz Biotechnology, Inc.) a 4°C, durante la noche. Luego de lavar la membrana de

PVDF, la membrana de PVDF se hizo reaccionar con un anticuerpo IgG de conejo marcado con peroxidasa de rábano rusticano (fabricado por GE Healthcare) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de lavar la membrana de PVDF, se midió el nivel de expresión de MCT4 usando un equipo de detección ECL (fabricado por GE Healthcare).

En consecuencia, en las condiciones experimentales mencionadas anteriormente, se confirmó que MCT4 no se expresaba de manera suficiente en el tumor de células MDA-MB-453, células BT-474 y células OCUB-M. En contraste, se confirmó que MCT4 se expresaba de manera suficiente en tumores de otras células HCC1954, células MDA-MB-361 y células CAL-51.

Esta expresión de MCT4 se correlaciona bien con el efecto antitumoral del compuesto de ensayo que se muestra en el Ejemplo de ensayo 4 y el Ejemplo de ensayo 5. Esto es, como consecuencia, el compuesto de ensayo exhibió el efecto de regresión tumoral con respecto al tumor de estirpes celulares de cáncer de mama positivas para la mutación PIK3CA humana donde MCT4 no se expresa, y en contraste, no exhibieron el efecto antitumoral de 50% de inhibición o más con respecto al tumor de estirpes celulares de cáncer de mama positivas para la mutación PIK3CA humana donde se expresa MCT4.

Ejemplo de ensayo 7.

Evaluación del efecto inhibitorio independiente de la estructura, de la proliferación celular de varias estirpes celulares de cáncer de mama humanas que no tienen una mutación de PIK3CA, y medición del nivel de expresión de MCT4.

A fin de confirmar una relación entre el efecto inhibitorio de la proliferación celular del compuesto de la fórmula (I) y la expresión de MCT4 en las células, una relación entre el efecto inhibitorio de la proliferación celular del compuesto de ensayo y la expresión de MCT4 fue además examinada con respecto a las

estirpes celulares de cáncer de mama humanas que no tienen la mutación de PIK3CA.

El efecto inhibitorio de la proliferación celular del compuesto de ensayo se evaluó de la siguiente manera. A fin de convertir células HCC1500, células ZR-75-30, células HCC2218, células SK-BR-3, células AU565, células HCC1569, células HCC1806 y células CAL-120, que son estirpes celulares de cáncer de mama humanas que no tienen la mutación de PIK3CA, en 1000 células por receptáculo en una placa no adhesiva de 96 receptáculos (MS-0096S; fabricada por Sumiron Co., Ltd.), se sembraron 90 μ l/receptáculo en medio RPMI que incluía 10% de suero bovino fetal (fabricado por Sigma-Aldrich Co. LLC), seguido del cultivo a 37°C durante la noche en presencia de CO₂. Al día siguiente, el compuesto de ensayo (el compuesto de ensayo tenía 9 etapas en una concentración final de 3000 nM a 0,3 nM) y DMSO, que es un solvente para el compuesto de ensayo, como un control negativo, se diluyeron con el medio, y se agregaron 10 μ l a las células. A continuación, las células se cultivaron durante 4 días a 37°C en ausencia de CO₂, y se agregó un reactivo citométrico (ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability fabricado por Promega Corporation). El producto resultante se agitó durante 30 minutos, y luego se llevó a cabo la medición usando un aparato de medición de luminiscencia (ARVO, fabricado por Perkin Elmer Inc.). El valor medido 0 se estableció en 100% de inhibición; el valor medido del control negativo se estableció en 0% de inhibición, y se calculó el índice de inhibición (%) del compuesto de ensayo.

El nivel de expresión de MCT4 de cada estirpe celular se midió de la siguiente manera. A fin de convertir las estirpes celulares arriba descriptas, en 500.000 células por receptáculo en una placa adhesiva de 6 receptáculos (fabricada por IWAKI & Co., Ltd.), se sembraron 2 ml/receptáculo en medio RPMI que incluía 10% de suero bovino fetal, seguido del cultivo a 37°C durante la noche, en

presencia de CO₂. Al día siguiente, el compuesto de ensayo (concentración final de 100 nM) y DMSO, que es un sujeto negativo, se agregaron a cada receptáculo, en 2 µl. El compuesto de ensayo y DMSO se agregaron al medio y se cultivaron a 37°C durante 2 horas. Se eliminó el medio, y cada receptáculo se lavó con 500 µl de PBS helada, una vez. Se agregaron nuevamente 500 µl de la PBS helada, y se recogieron las células con un raspador de células en hielo. Cada receptáculo se lavó con 500 µl de la PBS helada, una vez, y se combinó con la suspensión de células recogida previamente. Luego de centrifugar la suspensión celular recogida, a 4°C, durante 5 minutos a 3000 r. p. m., se eliminó el sobrenadante, para preparar una miniesfera, y se agregó una mezcla de Cellytic M (fabricada por Sigma–Aldrich Co. LLC), cóctel de inhibidor de proteasa (fabricado por Sigma–Aldrich Co. LLC) y cóctel de inhibidor de fosfatasa (fabricado por Thermo Fisher Scientific Inc.), a la miniesfera. Luego de la división por medio de una pipeta, el producto resultante se dejó reposar durante 30 minutos en hielo, y se centrifugó a 4°C durante 5 minutos a 12000 r. p. m. El sobrenadante se colocó en otro tubo para usar como una solución de proteína para SDS–PAGE. Se sometió a la electroforesis la misma cantidad de proteína usando 5% a 20% de gel de poliacrilamida SDS (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se midió el nivel de expresión de MCT4 en el mismo método que en el Ejemplo de ensayo 6.

Como resultado, en las condiciones experimentales mencionadas, cuando se agregaron 100 nM del compuesto de ensayo, se exhibió el efecto inhibitorio de la proliferación celular de 80% de inhibición o más, con respecto a células HCC1500, células ZR–75–30 y células HCC2218, que son estirpes celulares de cáncer de mama humanas que no tienen la mutación de PIK3CA donde MCT4 no se expresa de manera suficiente, y en contraste, cuando se agregaron 100 nM de un cierto compuesto entre los compuestos de ensayo, el efecto inhibitorio de la

proliferación celular de 50% de inhibición o más no fue exhibido con respecto a células SK-BR-3, células AU565, células HCC1569, células HCC1806 y células CAL-120, que son estirpes celulares de cáncer de mama humanas que no tienen la mutación de PIK3CA donde se expresa MCT4 de manera suficiente.

- 5 Del resultado de los ensayos descritos anteriormente, se confirmó que el compuesto de la fórmula (I) tienen el efecto inhibitorio del Complejo I y el efecto de activación de AMPK. Además, se confirmó que el compuesto de la fórmula (I) tiene el efecto inhibitorio de la proliferación celular con respecto a células de la estirpe celular de cáncer de mama positiva para la mutación PIK3CA humana
- 10 MDA-MB-453 donde MCT4 no se expresa, y exhibe el efecto antitumoral en una célula MDA-MB-453 en un ratón portador de cáncer. Aun más, se confirmó que el compuesto de la fórmula (I) tiene el efecto inhibitorio de la proliferación celular con respecto no solamente a estirpes celulares de cáncer de mama positivas para la mutación PIK3CA humana donde MCT4 no se expresa, sino, además, estirpes
- 15 celulares de cáncer de mama humanas que no tienen la mutación de PIK3CA donde MCT4 no se expresa. En consecuencia, el compuesto de la fórmula (I) puede usarse para el tratamiento de cáncer de mama, en particular, cáncer de mama en el cual MCT4 no se expresa, y entre otros, cáncer de mama positivo para la mutación PIK3CA en el cual MCT4 no se expresa.
- 20 Una composición farmacéutica que contiene una o dos o más clases del compuesto de la fórmula (I) o su sal como ingrediente activo puede prepararse por métodos que son comúnmente utilizados usando excipientes comúnmente utilizados en la técnica relacionada, es decir, excipientes farmacéuticos o portadores farmacéuticos.
- 25 La administración puede adoptar cualquier forma de administración oral mediante un comprimido, una píldora, una cápsula, un gránulo, un polvo, o una solución, o la administración parenteral mediante inyección intraarticular, intravenosa, o

intramuscular, un supositorio, una gota ocular, una pomada ocular, una solución transdérmica, una pomada, un parche transdérmico, una solución mucosal, un parche transmucosal o un inhalante.

Como una composición sólida para la administración oral, puede usarse un comprimido, un polvo, o un gránulo. En dicha composición sólida, una o dos o más clases de ingredientes activos se mezclan con por lo menos uno de los excipientes inertes. De acuerdo con métodos comúnmente utilizados en la técnica relacionada, la composición puede contener un aditivo inerte, por ejemplo, un lubricante, un desintegrante, un estabilizador, o un solubilizante. El comprimido o la píldora, si es necesario, pueden revestirse con una película de azúcar o una sustancia soluble entérica o soluble en el estómago.

Una composición líquida para la administración oral comprende una emulsión, una preparación de solución, una suspensión, un jarabe o un elixir que es farmacéuticamente aceptable, y contiene un diluyente generalmente utilizado, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida puede contener coadyuvantes tales como un agente solubilizante, un agente humectante, y una suspensión, un edulcorante, un saborizante, una fragancia o un conservante.

La inyección para la administración parenteral comprende una preparación de solución estéril acuosa o no acuosa, una suspensión o una emulsión. Como el solvente acuoso, por ejemplo, se incluyen agua destilada para inyección o solución salina fisiológica. Como el solvente no acuoso, por ejemplo, se incluyen alcoholes tales como etanol. Dicha composición puede incluir además un agente isotónico, un conservante, un agente humectante, un emulsionante, un dispersante, un estabilizador, o un solubilizante. Por ejemplo, estos se esterilizan por medio de la filtración a través de un filtro retensor de bacterias, o la mezcla de un germicida o la irradiación. Asimismo, estos pueden usarse además mediante la

preparación de una composición sólida estéril, y antes del uso, es posible disolver o suspender la composición en agua estéril o en un solvente estéril para la inyección.

Como una aplicación externa, se incluyen una pomada, una tira adhesiva, una crema, una jalea, un cataplasma, una pulverización, una loción, una gota ocular y una pomada ocular. Se contemplan una base de pomada generalmente utilizada, una base de loción, una solución acuosa o no acuosa, una suspensión, y una emulsión.

El agente transmucosal tal como el inhalante y un agente transnasal se usan en una forma sólida, líquida o semisólida, y pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica relacionada. Por ejemplo, pueden agregarse adecuadamente un excipiente conocido, un agente para el ajuste del pH, un conservante, un surfactante, un lubricante, un estabilizador y un espesante. En la administración, es posible usar un dispositivo para la adecuada inhalación o insuflación. Por ejemplo, con el uso de un dispositivo conocido tal como un nebulizador o inhalador de dosis medidas, la administración puede efectuarse como una solución o suspensión, como un compuesto solo o un polvo de una mezcla prescrita, o en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. Un inhalador de polvo seco puede ser un inhalador para administraciones únicas o múltiples, y es posible usar polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Alternativamente, puede usarse un propulsor adecuado, por ejemplo, una forma de una pulverización de aerosol presurizado usando un gas adecuado tal como clorofluoralkano o dióxido de carbono.

En el caso de la administración oral normal, una dosis diaria es de alrededor de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente, 0,1 a 30 mg/kg, más preferentemente, 0,1 a 10 mg/kg, y esta dosis se administra una vez o 2 a 4 veces en partes por día. En el caso de la administración intravenosa, una dosis diaria es

adecuadamente alrededor de 0,0001 a 10 mg/kg de peso corporal, y esta dosis se administra una vez o varias veces en partes por día. Además, como el agente transmucosal, se administran alrededor de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, una vez o varias veces en partes por día. La dosis es adecuadamente
5 determinada de acuerdo con los casos individuales considerando los síntomas, la edad y el género.

La dosis difiere de acuerdo con los tipos de vías de administración, la forma de dosificación, el sitio de la administración, el excipiente y el aditivo, y la composición farmacéutica de la presente invención contiene una o más clases del
10 compuesto de la fórmula (I) o su sal, donde el ingrediente activo es 0,01 a 100% en peso, y 0,01 a 50% en peso, en una cierta forma de realización.

El compuesto de la fórmula (I) puede usarse en combinación con diversos agentes para el tratamiento de enfermedades en las que se cree que el compuesto de la fórmula (I) descrito anteriormente muestra eficacia. En el uso
15 combinado, pueden realizarse la administración conjunta o la administración separada en forma sucesiva, con un intervalo de tiempo deseado. La formulación de administración conjunta puede ser un fármaco combinado, y puede formularse en forma separada.

Ejemplos.

20 De aquí en adelante, se describirán en más detalle los métodos de preparación para el compuesto de la fórmula (I) con referencia a los ejemplos. Además, la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los ejemplos que siguen. Asimismo, cada método de preparación para compuestos de partida se describirá en los Ejemplos de Preparación. Aun más, el método de preparación
25 para el compuesto de la fórmula (I) no se limita a los métodos de preparación en los ejemplos específicos que se muestran a continuación, y el compuesto de la

fórmula (I) puede además ser preparado usando una combinación de los métodos de preparación o un método evidente para el experto en la técnica.

En la presente memoria descriptiva, en algunos casos, se usa soporte lógico de denominación, tal como ACD/Name (marca registrada, fabricado por Advanced
5 Chemistry Development, Inc.), en la denominación de los Compuestos.

Además, por razones de conveniencia, un mol de concentración/l se expresa mediante M. Por ejemplo, una solución 1 M acuosa de hidróxido de sodio se refiere a una solución acuosa de 1 mol/l de hidróxido de sodio.

La difracción de rayos X en polvo se mide usando RINT-TTRII (fabricado por
10 RIGAKU Corporation) en las condiciones de un tubo: ánodo Cu; corriente de tubo: 300 mA; voltaje de tubo: 50 kV; ancho de muestreo: 0,020°; velocidad de barrido: 4 °/min; longitud de onda: 1,54056 Å; y ángulo de difracción de medición (2 θ): 2,5° a 40°; y donde la manipulación del aparato incluye un proceso de datos llevado a cabo de acuerdo con los métodos y procedimientos instruidos en cada dispositivo.
15 Además, un rango de error de un ángulo de difracción (2 θ (°)) en la difracción de rayos X de polvo es de alrededor de $\pm 0,2^\circ$.

Cada cristal se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo, respectivamente, y en la difracción de rayos X de polvo, la distancia a la rejilla cristalina o el patrón general es importante en la identificación del cristal en
20 términos de la naturaleza de los datos. Debido a que un ángulo de difracción y una intensidad difractada pueden variar en cierta medida de acuerdo con una dirección del crecimiento del cristal, el tamaño de partícula y las condiciones de medición, no es necesaria la interpretación estricta.

Ejemplo de Preparación 1.

Se agregó clorhidrato de N-[3-(dimetiloamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (1,2 g) a una mezcla de ácido 5-bromo-1H-bencimidazol-2-carboxílico (1,0 g), 1-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazina (1,0 g), 1H-benzotriazol-1-ol (840 mg) y N,N-dimetilformamida (10 ml: de aquí en adelante, abreviada como DMF), seguido de la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, y el sólido resultante se recogió por medio de la filtración, seguido de secado a presión reducida. El sólido obtenido se disolvió en una mezcla de cloroformo (100 ml) y etanol (1 ml), mientras se calentaba hasta reflujo. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se le agregó hexano (100 ml). El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, seguido de secado a presión reducida, de modo de obtener (5-bromo-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona (1,4 g) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 2.

Una mezcla de ácido 2-cloroquinolina-6-carboxílico (500 mg), cloruro de tionilo (5 ml) y DMF (1 gota) se calentó hasta reflujo durante 30 minutos, y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregaron 1-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazina (620 mg) y trietilamina (340 µl) a una mezcla del sólido obtenido por medio de la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida y diclorometano con enfriamiento de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio

de la cromatografía de columna en gel de amino sílice (hexano–acetato de etilo), de modo de obtener (2–cloroquinolin–6–il){4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}metanona (630 mg) en forma de un material oleoso.

Ejemplo de Preparación 3.

- 5 Se agregaron agua (2.5 ml) y 1–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazina (850 mg) a una mezcla de 6–bromo–2–(triclorometilo)–1H–imidazo[4,5–b]piridina (500 mg), hidrógeno carbonato de sodio (2,0 g) y tetrahidrofurano (5 ml: de aquí en adelante, abreviado como THF), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la
 - 10 extracción usando cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido, THF (15 ml) y ácido clorhídrico, 1 M (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una solución acuosa saturada de
 - 15 hidrógeno carbonato de sodio se agregó a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Luego de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía en gel de sílice (cloroformo–metanol). Una mezcla del sólido obtenido y cloroformo
 - 20 (25 ml) se calentó hasta reflujo durante 30 minutos, y a continuación, se agregó hexano (50 ml), seguido de enfriamiento de hielo. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, seguido de secado a presión reducida, de modo de obtener
- (6–bromo–1H–imidazo[4,5–b]piridin–2–il){4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}metanona (490 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 4.

Se agregó hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilouronio (270 mg) a una mezcla de ácido 5-[1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1-metilo-1H-indol-2-carboxílico (170 mg), N,N-diisopropiletilamina (240 µl), 1-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazina (140 mg) y DMF (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y agua se agregaron a la mezcla de reacción, seguida de agitación durante 1 hora con enfriamiento de hielo. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, seguido de secado a presión reducida, de modo de obtener ter-butil 4-[1-metilo-2-({4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-indol-5-il]piperidina-1-carboxilato (280 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 5.

Una solución acuosa de hidróxido de sodio, 1 M (3,2 ml) se agregó a una solución de metilo 5-bromo-1-metilo-1H-bencimidazol-2-carboxilato (710 mg) en THF (15 ml), seguida de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilouronio (1,5 g) a una mezcla del residuo obtenido por medio de la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida, luego, 1-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazina (960 mg) y DMF (14 ml), seguidos de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó a la mezcla de reacción con enfriamiento de hielo, y se llevó a cabo la extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (hexano-

acetato de etilo), de modo de obtener (5-bromo-1-metilo-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}-metanona (580 mg) como un material amorfo.

Ejemplo de Preparación 6.

- 5 Luego de agregar 1-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazina (3,7 g) a una mezcla de 6-bromo-1-metilo-2-(triclorometilo)-1H-bencimidazol (2,2 g), hidrógeno carbonato de sodio (8,6 g), THF (22 ml) y agua (11 ml), el producto resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se calentó hasta reflujo durante 4 horas. Después de agregar dioxano (11 ml) a la mezcla de reacción, el producto
- 10 resultante se calentó hasta reflujo durante 76 horas, y se enfrió hasta temperatura ambiente. Luego de la concentración a presión reducida, se llevó a cabo la extracción sobre la mezcla obtenida usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se
- 15 evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo), de modo de obtener (6-bromo-1-metilo-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}-metanona (1,7 g) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 7.

- 20 Se agregó etil 1H-indazol-5-carboxilato (500 mg) a una mezcla de solución, 0,5 M, de hexametildisilazida/tolueno (5,3 ml), 18-corona-6 (100 mg) y THF (15 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego de agregar ter-butil 4-[(metanosulfonil)oxi]piperidina-1-carboxilato (740 mg) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se agitó a
- 25 90°C durante 17 horas, y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se

secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de amino sílice (hexano–acetato de etilo), de modo de obtener etilo 1–[1–(ter–
 5 butoxicarbonil)piperidin–4–il]–1H–indazol–5–carboxilato (Ejemplo de Preparación 7–1: 270 mg) en forma de un material acaramelado, y etilo 2–[1–(ter–butoxicarbonil)piperidin–4–il]–2H–indazol–5–carboxilato (Ejemplo de Preparación 7–2: 410 mg), en forma de un sólido, respectivamente.

Ejemplo de Preparación 8.

10 Luego de agregar una solución de 1–(clorometilo)–4–(difluormetilo)benceno (4,4 g) en tolueno (5 ml) a una mezcla de piperazina (15 g) y tolueno (40 ml) a 85°C, la mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 3 horas, y a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la
 15 extracción usando dietil éter. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida, de modo de obtener 1–[4–(difluormetilo)bencil]piperazina (5.0 g) en forma de un material oleoso.

Ejemplo de Preparación 9.

Una mezcla de (5–bromo–1H–bencimidazol–2–il){4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}metanona (1,2 g), ter–butil 4–(4,4,5,5–tetrametilo–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–3,6–dihigotairidina–1(2H)–carboxilato (1,6 g), tetrakis(trifenilofosfina)paladio (590 mg), carbonato de sodio (2,2 g), dioxano
 25 (40 ml) y agua (10 ml) se agitó a 95°C durante 24 horas, en una atmósfera de argón, y a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando acetato de etilo.

Luego de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo–metanol), de modo de obtener ter–butil 4–[2–({4–[4–
 5 (trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}carbonil)–1H–bencimidazol–5–il]–3,6–dihigotairidina–1(2H)–carboxilato (1,2 g) en forma de un material oleoso.

Ejemplo de Preparación 10.

Una mezcla de ter–butil 4–etinilpiperidina–1–carboxilato (1.5 g), metil 4–amino–3–yodo benzoato (2,2 g), yoduro de cobre (I) (82 mg),
 10 diclorobis(trifenilofosfina)paladio (500 mg) y trietilamina (45 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (hexano–acetato de etilo) y una cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo–metanol), de modo de obtener ter–butil 4–
 15 {[2–amino–5–(metoxycarbonil)fenilo]etinil}piperidina–1–carboxilato (1,8 g) en forma de un material oleoso.

Ejemplo de Preparación 11.

Luego de agregar una solución, 1,0 M, de hexametildisilazida de litio/THF (2,2 ml) a una mezcla de (5–bromo–1H–bencimidazol–2–il){4–[4–
 20 (trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}metanona (300 mg), ter–butil piperazina–1–carboxilato (140 mg), dicitclohexil (2',6'–diisopropoxi bifenilo–2–il)fosfina (15 mg) y cloro(2–dicitclohexilfosfino–2',6'–diisopropoxi–1,1'–bifenilo)[2–(2–aminoetilo)fenilo]paladio ter–butil metil éter aducto (23 mg) en una atmósfera de argón, la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 17 horas, y se enfrió hasta
 25 temperatura ambiente. Se agregaron agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro

de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo–metanol) y una cromatografía de columna en gel de sílice (hexano–acetato de etilo), de modo de obtener ter–butil 4–[2–({4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}carbonil)–1H–bencimidazol–5–il]piperazina–1–carboxilato (250 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 12.

Una mezcla de (5–cloro–1H–pirrolo[2,3–c]piridin–2–il){4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}metanona (300 mg), ter–butil 4–(4,4,5,5–tetrametilo–1,3,2–dioxaborolan–2–il)–3,6–dihigotairidina–1(2H)–carboxilato (440 mg), diclorobis[di–ter–butil(4–dimetiloaminofenilo)fosfina]paladio (150 mg), carbonato de potasio (780 mg), dioxano (12 ml) y agua (3 ml) se agitó a 95°C durante la noche, y a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (hexano–acetato de etilo) y una cromatografía de columna en gel de sílice DIOL (hexano–acetato de etilo), de modo de obtener ter–butil 4–[2–({4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}carbonil)–1H–pirrolo[2,3–c]piridin–5–il]–3,6–dihigotairidina–1(2H)–carboxilato (300 mg) como un material amorfo.

Ejemplo de Preparación 13.

Se agregó carbón activado con paladio al 10% (producto con un contenido de aproximadamente 50% de agua, 500 mg) a una solución de ter–butil 4–[2–({4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}carbonil)–1H–bencimidazol–5–il]–3,6–dihigotairidina–1(2H)–carboxilato (1,4 g) en etanol (40 ml), seguido de agitación a

temperatura ambiente durante 6 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se eliminó el material insoluble, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Se agregó carbón activado con paladio al 10% (producto con un contenido de alrededor de 50% de agua, 500 mg) a una solución del residuo obtenido en etanol (40 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno de 294 kPa (3,0 kgf/cm²). Se eliminó el material insoluble, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Se agregó carbón activado con hidróxido de paladio al 20% (producto con un contenido de alrededor de 50% de agua, 800 mg), a una solución del residuo obtenido en metanol (41 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas en una atmósfera de hidrógeno de 294 kPa (3,0 kgf/cm²). Se eliminó el material insoluble, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo–metanol), de modo de obtener ter–butil 4–[2–({4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}carbonil)–1H–bencimidazol–5–il]piperidina–1–carboxilato (1,1 g) en forma de un material oleoso.

Ejemplo de Preparación 14.

Se agregó carbón activado con hidróxido de paladio al 20% (producto con un contenido de alrededor de 50% de agua, 260 mg) a una solución de ter–butil 4–(2–{[4–(4–cianobencil)piperazin–1–il]carbonil}–1H–bencimidazol–6–il)–3,6–dihigotairidina–1(2H)–carboxilato (380 mg) en etanol (12 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de hidrógeno de 294 kPa (3,0 kgf/cm²). Se eliminó el material insoluble, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Se agregó carbón activado con hidróxido de paladio al 20% (producto con un contenido de alrededor de 50% de agua, 290 mg) a una solución del residuo obtenido en etanol (12 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de hidrógeno de 294

kPa (3,0 kgf/cm²). Se eliminó el material insoluble, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de amino sílice (cloroformo–metanol), de modo de obtener ter–butil 4–[2–(piperazin–1–il–carbonil)–1H–bencimidazol–6–il]piperidina–1–carboxilato (250 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 15.

Se agregó carbón activado con paladio al 10% (producto con un contenido de alrededor de 50% de agua, 1,0 g) a una mezcla de ter–butil 4–[2–({4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}carbonil)–1H–indol–6–il]–3,6–dihigotairidina–1(2H)–carboxilato (2,2 g), THF (60 ml), etanol (20 ml) y metanol (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 48 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se eliminó el material insoluble, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo–metanol), de modo de obtener ter–butil 4–[2–({4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}carbonil)–1H–indol–6–il]piperidina–1–carboxilato (530 mg) como un material amorfo.

Ejemplo de Preparación 16.

Se agregó carbón activado con hidróxido de paladio al 20% (producto con un contenido de alrededor de 50% de agua, 82 mg) a una mezcla de bencil 4–({5–[1–(ter–butoxicarbonil)–1,2,3,6–tetrahigotairidin–4–il]–1,3–benzotiazol–2–il}carbonil)piperazina–1–carboxilato (330 mg), THF (12 ml) y etanol (4 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se eliminó el material insoluble, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de amino sílice (cloroformo–metanol), de modo de obtener una fracción que incluía ter–butil 4–[2–(piperazin–1–il–carbonil)–1,3–benzotiazol–5–il]piperidina–1–carboxilato y una fracción que incluía el material de

partida, respectivamente. Se agregó carbón activado con hidróxido de paladio al 20% (producto con un contenido de alrededor de 50% de agua, 410 mg) a una mezcla del residuo obtenido por medio de la concentración de la fracción que incluía el material de partida a presión reducida, THF (5 ml) y etanol (5 ml),
 5 seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se eliminó el material insoluble, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de amino sílice (cloroformo–metanol), de modo de obtener una fracción que incluía ter–butil 4–[2–(piperazin–1–il–carbonil)–1,3–
 10 benzotiazol–5–il]piperidina–1–carboxilato y una fracción que incluía el material de partida, respectivamente. Se agregó carbón activado con hidróxido de paladio al 20% (producto con un contenido de alrededor de 50% de agua, 820 mg) a una mezcla del residuo obtenido por medio de la concentración de la fracción que incluía el material de partida a presión reducida, THF (5 ml) y etanol (5 ml),
 15 seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se eliminó el material insoluble, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de amino sílice (cloroformo–metanol), seguido de la combinación con la fracción obtenida anteriormente. La mezcla de reacción
 20 se concentró a presión reducida, de modo de obtener ter–butil 4–[2–(piperazin–1–il–carbonil)–1,3–benzotiazol–5–il]piperidina–1–carboxilato (50 mg) en forma de un material oleoso.

Ejemplo de Preparación 17.

Se agregó carbón activado con hidróxido de paladio al 20% (producto con un
 25 contenido de alrededor de 50% de agua, 110 mg) a una mezcla de ter–butil 4–[2–
 ({4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}carbonil)–1H–imidazo[4,5–b]piridin–6–
 il]–3,6–dihigotairidina–1(2H)–carboxilato (110 mg), THF (4,5 ml) y metanol (2,3

ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos en una atmósfera de hidrógeno de 294 kPa (3,0 kgf/cm²). Se agregó carbón activado con hidróxido de paladio al 20% (producto con un contenido de alrededor de 50% de agua, 110 mg) a una mezcla del residuo obtenido por medio de la evaporación del solvente a presión reducida luego de eliminar el material insoluble, THF (4,5 ml) y metanol (2,3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno de 294 kPa (3,0 kgf/cm²). Se agregó carbón activado con hidróxido de paladio al 20% (producto con un contenido de alrededor de 50% de agua, 110 mg) a una mezcla del residuo obtenido por medio de la evaporación del solvente a presión reducida luego de eliminar el material insoluble, THF (4,5 ml) y metanol (2,3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno de 294 kPa (3,0 kgf/cm²). Se eliminó el material insoluble, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida, de modo de obtener ter-butil 4-[2-({4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]piperidina-1-carboxilato (76 mg) en forma de un material oleoso.

Ejemplo de Preparación 18.

Se agregó carbón activado con hidróxido de paladio al 20% (producto con un contenido de alrededor de 50% de agua, 69 mg) a una mezcla de metil 5-[1-(ter-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahitopiridin-4-il]-3-metilo-1H-indol-2-carboxilato (690 mg), etanol (10 ml) y THF (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno de 392 kPa (4,0 kgf/cm²). Se eliminó el material insoluble, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Después de agregar carbón activado con hidróxido de paladio al 20% (producto con un contenido de alrededor de 50% de agua, 140 mg) a una mezcla del residuo obtenido, etanol (10 ml) y THF (10 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno de 392

kPa (4,0 kgf/cm²), y se agitó a 50°C durante 1,5 horas. Luego de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se eliminó el material insoluble, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Después de agregar dietil éter al residuo obtenido, el sólido resultante se recogió por medio de la
 5 filtración, seguido de secado a presión reducida. Se agregó carbón activado con hidróxido de paladio al 20% (producto con un contenido de alrededor de 50% de agua, 32 mg) a una mezcla del sólido obtenido, etanol (5 ml) y THF (5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas en una atmósfera de hidrógeno de 392 kPa (4,0 kgf/cm²). Se eliminó el material insoluble, y a
 10 continuación, el solvente se evaporó a presión reducida, de modo de obtener metil 5-[1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-3-metilo-1H-indol-2-carboxilato (310 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 19.

Luego de agregar carbón activado con hidróxido de paladio al 20% (producto con
 15 un contenido de alrededor de 50% de agua, 360 mg) a una mezcla de ter-butil 4-[4-fluor-2-({4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-bencimidazol-6-il]-3,6-dihigotairidina-1(2H)-carboxilato (720 mg), THF (10 ml) y metanol (10 ml), la mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno de 392 kPa (4,0 kgf/cm²), y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se
 20 eliminó el material insoluble, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo-metanol), de modo de obtener ter-butil 4-[4-fluor-2-({4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-bencimidazol-6-il]piperidina-1-carboxilato (460 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 20

Luego de agregar una solución, 4 M, de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (5 ml) a una solución de ter-butil 4-[2-({4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-bencimidazol-5-il]piperidina-1-carboxilato (1,1 g) en acetato de etilo (30 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, y a continuación, se dejó en reposo durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida, y a continuación, se agregaron acetato de etilo y hexano al residuo obtenido. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, seguido de secado a presión reducida, de modo de obtener clorhidrato (740 mg: no se determinó una relación molar a cloruro de hidrógeno) de [5-(piperidin-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]{4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 21.

Se agregó ácido trifluoracético (5 ml) a una solución de ter-butil 4-[5-({4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-indol-1-il]piperidina-1-carboxilato (1,4 g) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente, seguido del reposo durante la noche. Después de evaporar el solvente a presión reducida, se agregó una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio al residuo obtenido, y a continuación, se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Luego de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de amino sílice (cloroformo-metanol), de modo de obtener [1-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il]{4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona (1,2 g) en forma de un material oleoso.

Ejemplo de Preparación 22.

Luego de agregar una solución, 4 M, de cloruro de hidrógeno/dioxano (3,6 ml) a una solución de ter-butil 4-[6-({4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}carbonil)quinolin-2-il]piperazina-1-carboxilato (840 mg) en dioxano (4 ml), la
 5 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación, se dejó reposar durante la noche. Luego de evaporar el solvente a presión reducida, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó al residuo obtenido, y a continuación, se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Luego de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio
 10 anhidro, se eliminó el desecante, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de amino sílice (cloroformo-metanol), de modo de obtener [2-(piperazin-1-il)quinolin-6-il]{4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona (540 mg) en forma de un material oleoso.

Ejemplo de Preparación 23.

Una solución, 4 M, de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (12 ml) se agregó a una mezcla de ter-butil 4-[(2,2-difluor-1,3-benzodioxol-5-il)metilo]piperazina-1-carboxilato (3,3 g) y acetato de etilo (12 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido resultante se recogió por medio de la
 20 filtración, seguido de secado a presión reducida. Una solución, 4 M, de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (10 ml) se agregó a una mezcla del sólido obtenido, metanol (12 ml) y acetato de etilo (12 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de agregar dietil éter a la mezcla de reacción, el sólido se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión
 25 reducida, de modo de obtener clorhidrato (2,8 g: no se determinó una relación molar a cloruro de hidrógeno) de 1-[(2,2-difluor-1,3-benzodioxol-5-il)metilo]piperazina en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 24.

Una mezcla de metilo 1H-indol-5-carboxilato (700 mg), ter-butil 4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato (1,5 g), cianometiltributil fosforano (3,7 ml), y tolueno (14 ml) se calentó hasta reflujo durante 14 horas, y a continuación, se
5 enfrió hasta temperatura ambiente. Luego de agregar cianometiltributil fosforano (1,9 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 14 horas, y se enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo-metanol) y una
10 cromatografía de columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo), de modo de obtener metilo 1-[1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-carboxilato (1,1 g) en forma de un material oleoso.

Ejemplo de Preparación 25.

Una solución acuosa de hidróxido de sodio, 1 M (2 ml) se agregó a una mezcla de
15 metil 1-[1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-carboxilato (1,1 g), metanol (10 ml) y THF (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Una solución acuosa de hidróxido de sodio, 1 M (8 ml) se agregó a la mezcla de reacción, seguida de agitación a 50°C durante 3 horas. Luego de que el solvente se evaporó a presión reducida, se agregó ácido clorhídrico, 1 M, al
20 residuo obtenido, a fin de ajustar el pH a pH 4,0 a 4,5 a temperatura ambiente, y a continuación, se le agregó agua. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida, de modo de obtener ácido 1-[1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-carboxílico (850 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 26.

Una mezcla de etil 2-cloro-1H-benzimidazol-5-carboxilato (490 mg), ter-butil piperazina-1-carboxilato (1,0 g), N,N-diisopropiletilamina (940 µl) y N-

metilpirrolidona (2 ml) se hizo reaccionar a 170°C durante 30 minutos en un tubo sellado usando un aparato de reacción de microondas (fabricado por Biotage), seguido de enfriamiento hasta temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido y acetato de etilo (10 ml) se disolvió mientras se calentaba hasta reflujo. Luego de agregar hexano (70 ml) a la mezcla, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida, de modo de obtener etil 2-[4-(ter-butoxicarbonil)piperazin-1-il]-1H-bencimidazol-5-carboxilato (730 mg) en forma de un sólido.

15 Ejemplo de Preparación 27.

Una mezcla de (2-cloroquinolin-6-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona (640 mg), ter-butil piperazina-1-carboxilato (820 mg), carbonato de potasio (610 mg), acetonitrilo (3,2 ml) y DMF (6,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, seguido de agitación a 95°C durante 6 horas. Se agregaron ter-butil piperazina-1-carboxilato (270 mg) y carbonato de potasio (200 mg) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a 95°C durante 8 horas. Luego de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se le agregó agua (200 ml). El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo-metanol), de modo de obtener ter-butil 4-[6-({4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-

il}carbonil)quinolin-2-il]-piperazina-1-carboxilato (840 mg) en forma de un material oleoso.

Ejemplo de Preparación 28.

Hidruro de sodio (que contenía una parafina líquida de alrededor de 45%, 89 mg) se agregó a una solución de ter-butil 4-[5-({4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-indol-2-il]piperidina-1-carboxilato (510 mg) en DMF (5,1 ml) con enfriamiento de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó yoduro de metilo (61 µl) a la mezcla de reacción con enfriamiento de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo-metanol), de modo de obtener una mezcla del material de partida y un producto de reacción principal. Se agregó hidruro de sodio (que contenía una parafina líquida de alrededor de 45%, 90 mg) a una solución de la mezcla obtenida en DMF (5 ml) con enfriamiento de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó yoduro de metilo (61 µl) a la mezcla de reacción con enfriamiento de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguida de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo-metanol), de modo de obtener ter-butil 4-[1-metilo-5-({4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-indol-2-il]-piperidina-1-carboxilato (160 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 29.

Luego de agregar dimetil sulfato (32 μ l) a una mezcla de metil 5-[1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-3-metilo-1H-indol-2-carboxilato (82 mg), carbonato de cesio (130 mg) y acetonitrilo (2 ml), la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante la noche, y a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de que se agregó agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo), de modo de obtener metil 5-[1-(ter-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1,3-dimetilo-1H-indol-2-carboxilato (78 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 30.

Bajo un flujo de gas nitrógeno, se agregó hidruro de sodio (que contenía una parafina líquida de alrededor de 45%, 20 mg) a una solución de ter-butil 4-[2-({4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-indol-6-il]-piperidin-1-carboxilato (250 mg) en N-metilpirrolidona (5 ml) con enfriamiento de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó yoduro de metilo (30 μ l) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Luego de que el residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo), el material oleoso obtenido se disolvió en

acetato de etilo, y a continuación, se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en este orden. Después de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida, de modo de obtener ter-
 5 butil 4-[1-metilo-2-({4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-indol-6-il]-piperidina-1-carboxilato (180 mg) como un material amorfo.

Ejemplo de Preparación 31.

Una mezcla de ter-butil piperazina-1-carboxilato (3,0 g), 2-fluor-4-(trifluormetilo)benzaldehído (2,6 ml), ácido acético (1,8 ml) y diclorometano (60 ml)
 10 se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (6,8 g) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Luego de que una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y se le agregaron
 15 cloroformo y agua. Luego de la partición de líquido-líquido, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo-metanol), de modo de
 20 obtener ter-butil 4-[2-fluor-4-(trifluormetilo)bencil]piperazina-1-carboxilato (5,0 g) en forma de un material oleoso.

Ejemplo de Preparación 32.

Triacetoxiborohidruro de sodio (3,0 g) se agregó a una mezcla de ter-butil (2S)-2-metilopiperazina-1-carboxilato (1,0 g), 4-(trifluormetilo)benzaldehído (700 µl),
 25 ácido acético (50 µl) y diclorometano (20 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 64 horas. Una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la

extracción usando cloroformo. Luego de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la a cromatografía de columna en gel de sílice (hexano–acetato de etilo). Se
 5 agregó una solución, 4 M, de cloruro de hidrógeno/dioxano (9 ml) a una mezcla del producto purificado obtenido y metanol (9 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó a presión reducida, de modo de obtener clorhidrato (1,5 g: no se determinó una relación molar a cloruro de hidrógeno) de (3S)–3–metilo–1–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazina.

10 Ejemplo de Preparación 33.

Una mezcla de ter–butil 4–[2–(piperazin–1–il–carbonil)–1H–bencimidazol–6–il]–piperidina–1–carboxilato (250 mg), 4–formilbenzonitrilo (98 mg), ácido acético (68 µl) y diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se
 15 agregó triacetoxiborohidruro de sodio (250 mg) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la
 20 cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo–metanol), de modo de obtener ter–butil 4–(2–[[4–(4–cianobencil)piperazin–1–il]–carbonil]–1H–bencimidazol–6–il)piperidina–1–carboxilato (330 mg) en forma de un material oleoso.

Ejemplo de Preparación 34.

25 Una mezcla de metil 3,4–diaminobenzoato (1,3 g), ácido 1–(ter–butoxicarbonil)piperidina–4–carboxílico (1,8 g), trifenil fosfito (2,5 ml) y piridina (5,2 ml) se calentó hasta reflujo durante 18 horas, y a continuación, se enfrió hasta

temperatura ambiente. Luego de que el solvente se evaporó a presión reducida, una solución del residuo obtenido en acetato de etilo (50 ml) se lavó con ácido clorhídrico, 1 M, agua, una solución acuosa de hidrógeno carbonato de sodio, 1 M, y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en este orden, y a
 5 continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (hexano–acetato de etilo), de modo de obtener metil 2–[1–(ter–butoxicarbonil)piperidin–4–il]–1H–bencimidazol–5–carboxilato (1,3 g).

10 Ejemplo de Preparación 35.

Ácido trifluoracético (1,9 ml) se agregó a una mezcla de 4–bromo–5–fluorbenceno–1,2–diamina (2,0 g), metil 2,2,2–tricloroacetimidato (1,5 ml), diclorometano (57 ml) y dietil éter (85 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego de que se eliminó el material insoluble, una
 15 solución acuosa de hidróxido de sodio, 1 M (100 ml) se agregó al filtrado, seguida de la concentración a presión reducida. Se agregaron dietil éter (50 ml) y metanol (50 ml) al residuo obtenido, seguidos de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó éter (100 ml) a la mezcla, y luego de la partición de líquido–líquido, la capa acuosa se concentró a presión reducida. Ácido clorhídrico
 20 concentrado se agregó a la mezcla obtenida para ajustar el pH a pH 4,0 a 4,5. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida, de modo de obtener ácido 5–bromo–6–fluor–1H–bencimidazol–2–carboxílico (1,5 g) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 36.

25 Ácido trifluoracético (5.1 ml) se agregó a una mezcla de 5–bromopiridina–2,3–diamina (5,0 g), metil 2,2,2–tricloroacetimidato (4,1 ml) y ácido acético (30 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El sólido

resultante se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida, de modo de obtener 6-bromo-2-(triclorometilo)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (4.3 g) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 37.

- 5 Luego de agregar metil dicloro(metoxi)acetato (2,5 ml) a una solución de 4-bromo-N¹-metilobenceno-1,2-diamina (1,0 g), N,N-diisopropiletilamina (7,1 ml) en 1,2-dicloroetano (30 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación, se agitó a 60°C durante 3 días. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se
- 10 le agregó una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Luego de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo), de modo de
- 15 obtener metil 5-bromo-1-metilo-1H-bencimidazol-2-carboxilato (820 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 38.

- N-bromosuccinimida (480 mg) se agregó a una mezcla de metil 3-metilo-1H-indol-2-carboxilato (500 mg), ácido trifluoracético (410 µl) y THF (10 ml), seguido
- 20 de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio se agregó a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando hexano-acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en este orden, y se secó sobre sulfato de
- 25 sodio anhidro. Se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de

columna en gel de sílice (hexano–acetato de etilo), de modo de obtener metil 5–bromo–3–metilo–1H–indol–2–carboxilato (470 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 39.

Una mezcla de ter–butil 4–{[2–amino–5–(metoxycarbonil)fenilo]etinil}piperidina–1–carboxilato (920 mg), acetato de cobre (II) (93 mg) y 1,2–dicloroetano (18 ml) se hizo reaccionar a 150°C durante 1 hora en un tubo sellado usando un aparato de reacción de microondas (fabricado por Biotage), seguido de enfriamiento hasta temperatura ambiente. Después de que una mezcla de ter–butil 4–{[2–amino–5–(metoxycarbonil)fenilo]etinil}piperidina–1–carboxilato (920 mg), acetato de cobre (II) (93 mg) y 1,2–dicloroetano (18 ml) se procesó de la misma manera que se describe anteriormente, las dos mezclas de reacción se combinaron; la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, y se lavó con agua. Luego de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo–metanol), de modo de obtener metil 2–[1–(ter–butoxicarbonil)piperidin–4–il]–1H–indol–5–carboxilato (1.7 g) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 40.

Después de agregar cloruro de tionilo (8,9 ml) y DMF (50 µl) a una solución de [4–(difluormetilo)fenilo]metanol (4.8 g) en 1,2–dicloroetano (64 ml) a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche, y a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, de modo de obtener 1–(clorometilo)–4–(difluormetilo)benceno (4,4 g) en forma de un material oleoso.

Ejemplo de Preparación 65.

Ácido trifluoracético (1 ml) se agregó a una solución de ter–butil 4–[2–({4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}carbonil)–1H–bencimidazol–5–il]piperidina–1–

carboxilato (270 mg) en diclorometano (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de amino sílice (cloroformo-metanol), de modo de obtener [5-(piperidin-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]{4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona (150 mg) como un material amorfo.

Ejemplo de Preparación 92.

N-[3-(dimetiloamino)propil]-N'-etilcarbodiimida clorhidrato (1,2 g) se agregó a una mezcla de ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (1,0 g), 1-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazina (1,1 g), 1H-benzotriazol-1-ol (840 mg) y DMF (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida, y a continuación, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó al residuo obtenido, seguida de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, seguido de secado a presión reducida, de modo de obtener (7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona (1,7 g) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 100.

Una mezcla de (7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona (1,7 g), ter-butil 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihigotairidina-1(2H)-carboxilato (2,3 g), tetrakis(trifenilofosfina)paladio (1,3 g), solución acuosa, 2 M, de carbonato de sodio (15 ml) y dioxano (58 ml) se agitó a 100°C durante la noche en una

atmósfera de argón, y a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. Una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y acetato de etilo se agregaron a la mezcla de reacción. Se eliminó el material insoluble, y luego de la partición de líquido-líquido, se llevó a cabo la extracción sobre la capa acuosa usando acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y a continuación, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo-metanol) y una cromatografía de columna en gel de amino sílice (cloroformo-metanol), y a continuación, dietil éter (60 ml) se agregó al sólido obtenido (2,7 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se recogió por medio de la filtración, seguido de secado a presión reducida, de modo de obtener ter-butil 4-[2-({4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}carbonil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-3,6-dihigotairidina-1(2H)-carboxilato (1.9 g) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 107.

Ácido trifluoracético (6 ml) se agregó a una solución de ter-butil 4-[2-({4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}carbonil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il]piperidina-1-carboxilato (1,8 g) en diclorometano (12 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la concentración a presión reducida, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó al residuo obtenido, y a continuación, se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y el solvente se evaporó a presión reducida. Se agregó cloroformo (20 ml) al residuo obtenido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminó el material insoluble, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio

de la cromatografía de columna en gel de amino sílice (cloroformo–metanol), de modo de obtener [7–(piperidin–4–il)imidazo[1,2–a]piridin–2–il]{4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}metanona (860 mg) en forma de un material oleoso.

5 Ejemplo de Preparación 109.

Se agregó carbón activado con hidróxido de paladio al 20% (producto con un contenido de alrededor de 50% de agua, 560 mg) a una mezcla de ter–butil 4–[2–({4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}carbonil)imidazo[1,2–a]piridin–7–il]–3,6–dihigotairidina–1(2H)–carboxilato (1,9 g), THF (20 ml) y metanol (20 ml), seguido
10 de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se eliminó el material insoluble, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de amino sílice (hexano–acetato de etilo), de modo de obtener ter–butil 4–[2–({4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–
15 il}carbonil)imidazo[1,2–a]piridin–7–il]piperidina–1–carboxilato (1,8 g) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 165.

Se agregó borohidruro de sodio (2,6 g) en partes en múltiples veces, a una solución de etilo 5–etoxipirazina–2–carboxilato (4,5 g) en metanol (100 ml) con
20 enfriamiento de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Se agregó ácido clorhídrico, 1 M, a la mezcla de reacción a fin de ajustar el pH a 4, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Una solución acuosa de hidróxido de sodio, 1 M, se agregó a la mezcla para ajustar el pH a 9, y a continuación, se llevó a cabo la extracción usando cloroformo.
25 Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (hexano–

acetato de etilo), de modo de obtener (5-etoxipirazin-2-il)metanol (2,6 g) en forma de un material oleoso.

Ejemplo de Preparación 166.

Se agregó cloruro de tionilo (200 μ l) a una solución de (5-etoxipirazin-2-il)metanol (150 mg) en diclorometano (3 ml) con enfriamiento de hielo, seguido de
 5 agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, de modo de obtener 2-(clorometilo)-5-etoxipirazina (160 mg) en forma de un material oleoso.

Ejemplo de Preparación 167.

10 Una solución acuosa de hidróxido de sodio, 1 M (2,8 ml) se agregó a una solución de 2,2,2-trifluor-1-{4-[(5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}etanona (1,3 g) en metanol (7 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Una solución acuosa saturada de sulfato de sodio se agregó a la mezcla de reacción, y se llevó
 15 a cabo la extracción usando un solvente mixto de cloroformo y 2-propanol. Después de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida, de modo de obtener (5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il)(piperazin-1-il)metanona (1,1 g) en forma de un material
 20 oleoso.

Ejemplo de Preparación 168.

Una mezcla de ácido 5-bromo-1H-bencimidazol-2-carboxílico (3,0 g), ter-butil 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihigotairidina-1(2H)-carboxilato (7,7 g), dicloro[1,1'-bis(di-ter-butilfosfino)ferroceno]paladio (410 mg),
 25 solución acuosa, 2 M, de carbonato de sodio (50 ml) y dioxano (75 ml) se agitó a 95°C durante la noche en una atmósfera de argón, y a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. Luego de agregar agua (170 ml) y acetato de etilo

(200 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, y a continuación, se sometió a la partición de líquido-líquido. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo (50 ml), y a continuación, se le agregó ácido cítrico para ajustar el pH hasta 6 a 7. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida, de modo de obtener ácido 5-[1-(ter-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahitotairidin-4-il]-1H-benzimidazol-2-carboxílico (2,7 g) en forma de un sólido.

Ejemplo de Preparación 169.

Se agregó carbón activado con paladio al 10% (producto con un contenido de alrededor de 50% de agua, 230 mg) a una mezcla de ter-butil 4-(2-[[4-(4-cianobencil)piperazin-1-il]carbonil]-1H-indol-6-il)-3,6-dihitotairidina-1(2H)-carboxilato (470 mg), THF (14 ml) y etanol (3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de que se eliminó el material insoluble, el solvente se evaporó a presión reducida, y a continuación, se agregó carbón activado con paladio al 10% (producto con un contenido de alrededor de 50% de agua, 230 mg) a una mezcla del residuo obtenido, THF (14 ml) y etanol (3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de hidrógeno. Después de que se eliminó el material insoluble, el solvente se evaporó a presión reducida. Luego de agregar carbón activado con hidróxido de paladio al 20% (producto con un contenido de alrededor de 50% de agua, 230 mg) a una mezcla del residuo obtenido, THF (14 ml) y etanol (3 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno de 294 kPa (3,0 kgf/cm²), y a continuación, se dejó reposar durante 3 días. Se eliminó el material insoluble, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de amino sílice (cloroformo-metanol), de modo de obtener ter-butil 4-[2-(piperazin-

1-ilcarbonil)-1H-indol-6-il]piperidina-1-carboxilato (360 mg) en forma de un material oleoso.

Ejemplo de Preparación 170.

Una mezcla de ácido 5-etilpirazina-2-carboxílico (2,3 g), bromuro de bencilo (2,3
5 ml), carbonato de potasio (4,0 g) y DMF (20 ml) se agitó a 80°C durante 1 hora, y a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Luego de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y el solvente se evaporó a presión reducida. El
10 residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo), de modo de obtener bencil 5-etilpirazina-2-carboxilato (3,0 g) en forma de un material oleoso.

Ejemplo de Preparación 171.

Una mezcla de clorhidrato de 2,2,2-trifluor-1-(4-[[5-(piperidin-4-il)-1H-
15 bencimidazol-2-il]carbonil]piperazin-1-il)etanona (2,0 g), 6-metoxinicotinaldehído (680 mg), trietilamina (1,2 ml) y diclorometano (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y a continuación, se le agregó ácido acético (1,3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (6,6 g) a la mezcla de reacción,
20 seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron 6-metoxinicotinaldehído (340 mg) y ácido acético (650 µl) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de agregar triacetoxiborohidruro de sodio (3,2 g) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, y a continuación, se
25 dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 días. Después de agregar una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y

a continuación, se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Luego de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo–metanol), de modo de obtener 2,2,2-trifluor-1-{4-[(5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}etanona (1,3 g) en forma de un material oleoso.

Ejemplo 1.

Una mezcla de clorhidrato (200 mg) de [5-(piperidin-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]{4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona obtenido de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 20, 6-metoxinicotinaldehído (100 mg), trietilamina (140 µl), ácido acético (100 µl) y diclorometano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego de agregar triacetoxiborohidruro de sodio (580 mg) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación, se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Luego de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Luego de que el producto bruto obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de amino sílice (cloroformo–metanol), se agregó ácido tósico, monohidrato (69 mg) a una solución del material oleoso obtenido (110 mg) en acetona, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Etanol (3 ml) y diisopropil éter (20 ml) se agregaron al residuo obtenido, seguidos de agitación a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida, de modo de obtener (5-{1-[(6-metoxipiridin-3-

il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona ditosilato (180 mg) como un material amorfo. Además, luego de que el producto bruto obtenido de la misma manera que anteriormente se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de amino sílice (cloroformo-metanol), una mezcla del sólido (200 mg) obtenido mediante el secado a presión reducida luego de la pulverización usando acetonitrilo y acetonitrilo (10 ml) se agitó a 95°C durante 30 minutos, y se le agregó ácido tósico, monohidrato (130 mg). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente con agitación, y a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida, de modo de obtener (5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona ditosilato (300 mg) como un cristal. Los datos de la difracción de rayos X de polvo de este cristal se muestran en las

15 Tablas a continuación.

Ejemplo 2.

Una mezcla de [1-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il]{4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona (150 mg), 6-metoxinicotinaldehído (66 mg), ácido acético (27 µl) y diclorometano (7.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego de agregar triacetoxiborohidruro de sodio (170 mg) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación, se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la

25 extracción usando cloroformo. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la

cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo–metanol), y se agregó ácido tósico, monohidrato (100 mg) a una solución del material oleoso obtenido (160 mg) en acetona (2 ml). Después de que el solvente se evaporó a presión reducida, etanol y diisopropil éter se agregaron al residuo obtenido. La mezcla de
 5 reacción se calentó hasta reflujo con agitación, y a continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna ODS (acetonitrilo–agua–ácido trifluoracético), y a continuación, el solvente en la fracción obtenida se evaporó a
 10 presión reducida. Una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó al residuo obtenido, y a continuación, se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Se agregó ácido tósico, monohidrato (91 mg) a una solución del
 15 material oleoso obtenido (140 mg) en acetona (2 ml). Etanol y diisopropil éter se agregaron al residuo obtenido, seguido de agitación a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida, de modo de obtener (1–{1–[(6–metoxipiridin–3–il)metilo]piperidin–4–il}–1H–indol–5–il){4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–
 20 il}metanona ditosilato (190 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo 3.

Una mezcla de [2–(piperidin–4–il)–1H–bencimidazol–6–il]{4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}metanona (100 mg), 4–metoxibenzaldehído (39 μ l), ácido acético (18 μ l) y diclorometano (3,4 ml) se agitó a temperatura ambiente
 25 durante 30 minutos. Después de agregar triacetoxiborohidruro de sodio (110 mg) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación, se dejó reposar a temperatura ambiente

durante la noche. Una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Luego de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Después de que el residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo–metanol), se agregó una solución, 4 M, de cloruro de hidrógeno/dioxano a una solución del material oleoso obtenido (120 mg) en dioxano, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Se agregaron acetato de etilo y hexano al residuo obtenido, seguido de agitación a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida, de modo de obtener {2–[1–(4–metoxibencil)piperidin–4–il]–1H–bencimidazol–6–il}{4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}metanona diclorhidrato (82 mg) en forma de un sólido.

15 Ejemplo 4.

Una mezcla de [1–(piperidin–4–il)–1H–indol–5–il]{4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}metanona (150 mg), 4–metoxibenzaldehído (58 µl), ácido acético (27 µl) y diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego de que se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (170 mg) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación, se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo–metanol), y se agregó

ácido tósico, monohidrato (120 mg) a una solución del material oleoso obtenido (190 mg) en acetona (2 ml). Después de que el solvente se evaporó a presión reducida, etanol y diisopropil éter se agregaron al residuo obtenido, seguidos de agitación a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna ODS (acetonitrilo–agua–ácido trifluoracético), y a continuación, el solvente en la fracción obtenida se evaporó a presión reducida. Una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó al residuo obtenido, y a continuación, se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Luego de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Se agregó ácido tósico, monohidrato (100 mg) a una solución del material oleoso obtenido (160 mg) en acetona (2 ml). Luego de que el solvente se evaporó a presión reducida, etanol y diisopropil éter se agregaron al residuo obtenido, seguido de agitación a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna ODS (acetonitrilo–agua–ácido trifluoracético), y a continuación, el solvente en la fracción obtenida se evaporó a presión reducida. Una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó al residuo obtenido, y a continuación, se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Luego de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Una solución, 4 M, de cloruro de hidrógeno/dioxano se agregó a una solución del material oleoso obtenido (78 mg) en dioxano, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Etanol y diisopropil éter se agregaron al residuo obtenido, seguidos de agitación a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y

a continuación, se secó a presión reducida, de modo de obtener {1-[1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}{4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona diclorhidrato (77 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo 5.

- 5 Triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg) se agregó a una mezcla de [6-(piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]{4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona (160 mg), 6-metoxinicotinaldehído (50 mg), ácido acético (5 µl) y diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 89 horas. Una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó
- 10 a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Se agregó carbón activado a la capa orgánica, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El carbón activado y el desecante se eliminaron, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Luego de que el residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice
- 15 (cloroformo-metanol), se agregó ácido fumárico (25 mg) a una suspensión del sólido obtenido (140 mg) en metanol, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Dietil éter se agregó al residuo obtenido, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Luego de agregar heptano al residuo obtenido, el sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y a
- 20 continuación, se calentó para el secado a presión reducida, de modo de obtener (6-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-indol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona fumarato (130 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo 6.

- 25 Una mezcla de [5-(piperidin-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il]{4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona (43 mg), 6-metoxinicotinaldehído (14 mg), ácido acético (10 µl) y diclorometano (2 ml) se agitó a temperatura

ambiente durante 1 hora. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (37 mg) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. La

5 capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Luego de que el residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo–metanol), etanol se agregó al material oleoso obtenido. El sólido resultante se

10 recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida, de modo de obtener (5–{1–[(6–metoxipiridin–3–il)metilo]piperidin–4–il}–1,3–benzotiazol–2–il){4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}metanona (11 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo 7.

15 Se agregó 2–(clorometilo)–5–metoxipirazina (16 mg) a una mezcla de [5–(piperidin–4–il)–1H–bencimidazol–2–il]{4–[4–(trifluormetilo)bencil]piperazin–1–il}metanona (47 mg), N,N–diisopropiletiloamina (68 µl), acetonitrilo (1 ml) y DMF (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 días. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando acetato de etilo.

20 Luego de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Después de purificar el producto bruto obtenido por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo–metanol), ácido tósico, monohidrato (24 mg) y acetato de etilo (3 ml) se agregaron a una solución del material oleoso obtenido

25 (38 mg) en acetona (2 ml), seguidos de agitación a temperatura ambiente durante la noche. El sólido resultante se recogió mediante la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida, de modo de obtener (5–{1–[(5–metoxipirazin–2–

il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona ditosilato (53 mg) en forma de un sólido. Además, una mezcla del sólido (200 mg) obtenido luego de purificar el producto bruto obtenido de la misma manera que anteriormente por medio de la cromatografía de columna en gel de amino sílice (hexano-acetato de etilo), acetona (18 ml) y acetonitrilo (3 ml) se agitó a 80°C, y a continuación, se le agregó ácido tósico, monohidrato (130 mg). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente con agitación, y a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida, de modo de obtener (5-{1-[(5-metoxipirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona ditosilato (300 mg) como un cristal. La información de la difracción de rayos X de polvo de este cristal se muestra en las Tablas a continuación.

15 Ejemplo 8.

Se agregó 2-(clorometilo)-5-metilopirazina clorhidrato (19 mg) a una mezcla de [5-(piperidin-4-il)-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona (48 mg), N,N-diisopropiletilamina (70 µl), acetonitrilo (1 ml) y DMF (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 días. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando acetato de etilo. Luego de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo-metanol), y a continuación, a solución, 4 M, de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (200 µl) se agregó a una solución del material oleoso obtenido en acetato de etilo (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. El solvente se evaporó a presión reducida, y a continuación,

se agregó acetato de etilo al residuo obtenido. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida, de modo de obtener (6-{1-[(5-metilopirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona triclorhidrato (55 mg) en
 5 forma de un sólido.

Ejemplo 36.

Triacetoxiborohidruro de sodio (720 mg) se agregó a una mezcla de [7-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]{4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona (200 mg), 6-metoxinicotinaldehído (87 mg), ácido acético (110 µl) y diclorometano
 10 (8 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio se agregó a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Luego de que la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se eliminó el desecante, y a continuación, el solvente se evaporó a
 15 presión reducida. Después de purificar el residuo obtenido por medio de la cromatografía de columna en gel de amino sílice (hexano-acetato de etilo), se agregó ácido tósico, monohidrato (130 mg) a una solución del sólido obtenido (200 mg) en metanol (10 ml), y a continuación, el solvente se evaporó a presión reducida. Luego de agregar hexano (20 ml) a una suspensión del sólido obtenido
 20 en acetona (10 ml), el sólido se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida, de modo de obtener (7-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}imidazo[1,2-a]piridin-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona ditosilato (260 mg) en forma de un sólido.

Ejemplo 59.

Una mezcla de (5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-benzimidazol-2-il)(piperazin-1-il)metanona (100 mg), 4-clorobenzaldehído (42 mg), ácido acético (40 µl) y diclorometano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg) se agregó a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron hidrógeno carbonato de sodio, agua y cloroformo a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la partición de líquido-líquido por Presep (tierra de diatomeas, forma granular, fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se realizó la extracción sobre la capa acuosa usando cloroformo, y a continuación, el solvente de la capa orgánica recogida se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de la cromatografía de columna en gel de sílice (cloroformo-metanol), y a continuación, se agregó ácido tósico, monohidrato (82 mg) a una mezcla del material oleoso obtenido, acetonitrilo (1 ml) y cloroformo (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se evaporó a presión reducida, y a continuación, éter (50 ml) se agregó a una solución del residuo obtenido en cloroformo (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió por medio de la filtración, y a continuación, se secó a presión reducida, de modo de obtener [4-(4-clorobencil)piperazin-1-il](6-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-benzimidazol-2-il)metanona ditosilato (160 mg) en forma de un sólido.

De la misma manera que los métodos de los Ejemplos de Preparación y los Ejemplos que se describen anteriormente, se prepararon los compuestos de los Ejemplos de Preparación y los Ejemplos que se muestran en las siguientes tablas. Las estructuras, los métodos de fabricación y los datos fisicoquímicos de los

compuestos de Ejemplos de Preparación y los compuestos de Ejemplos se muestran en las siguientes tablas.

Además, se usan las siguientes abreviaturas en las tabla que siguen.

Pre: Ejemplo de Preparación Nro.; Ej.: Ejemplo Nro.; Estr.: fórmula de estructura
 5 química; Sin.: Método de preparación (representa Ejemplo de Preparación Nro. o Ejemplo Nro. preparado por el mismo método de los Ejemplos/Ejemplos de Preparación que se describen con anterioridad. Aquí, P antes de un número representa Ejemplo de Preparación, y E representa Ejemplo, respectivamente. Por ejemplo, indica que el compuesto en el Ejemplo de Preparación 41 se prepara
 10 por el mismo método que el compuesto en el Ejemplo de Preparación 1, y el compuesto en el Ejemplo 9 se prepara por el mismo método que el compuesto en el Ejemplo 1, respectivamente. Además, como Sin., se describen dos Ejemplos de Preparación en algunos compuestos de Ejemplos, y esto indica que el compuesto de Ejemplo se prepara llevando a cabo dos Métodos de preparación descritos en
 15 Sin., en el orden de descripción. Por ejemplo, indica que el compuesto en el Ejemplo 55 se prepara por el mismo método que en el Ejemplo de Preparación 1 usando el compuesto preparado en el mismo método que en el Ejemplo 21 como un material de partida); Dat: datos fisicoquímicos, ESI+: valor m/z en espectrometría de masa (método de ionización ESI, $[M + H]^+$ a menos que se especifique lo contrario), ESI-: valores m/z en espectrometría de masa (método
 20 de ionización ESI, $[M - H]^-$ a menos que se especifique lo contrario), APCI/ESI: APCI/ESI-MS (ionización química de presión atmosférica (conforme a sus siglas en inglés) APCI, APCI/ESI se refiere a la medición simultánea de APCI y ESI. APCI/ESI+ es $[M + H]^+$, APCI/ESI- es $[M - H]^-$ a menos que se especifique lo contrario), Cl: $Cl[M + H]^+$, RMN1: δ (ppm) de pico en 1H -RMN en CD_3OD , RMN2: δ (ppm) de pico en 1H -RMN en $DMSO-d_6$, Me: metilo, Et: etilo, iPr: isopropilo, Boc: ter-butoxicarbonilo, Cbz: benciloxicarbonilo.

Asimismo en las fórmulas de estructuras químicas, HCl indica que el compuesto es clorhidrato, 2HCl indica que el compuesto es diclorhidrato, 3HCl indica que el compuesto es triclorhidrato, xHCl indica que el compuesto es clorhidrato, pero la relación molar de cloruro de hidrógeno es indeterminada, 2TsOH indica que el compuesto es ditosilato, 3TsOH indica que el compuesto es tritosilato, y Fum indica que el compuesto es fumarato, respectivamente.

Tabla 5

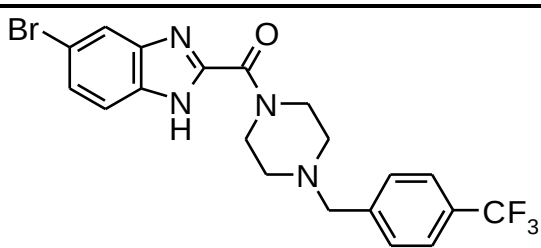
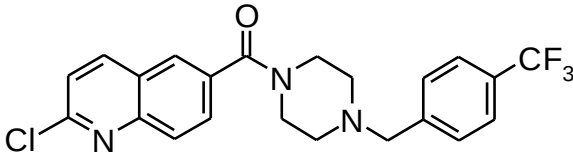
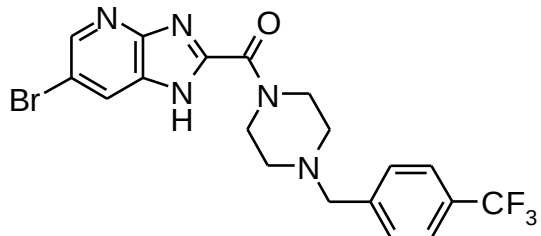
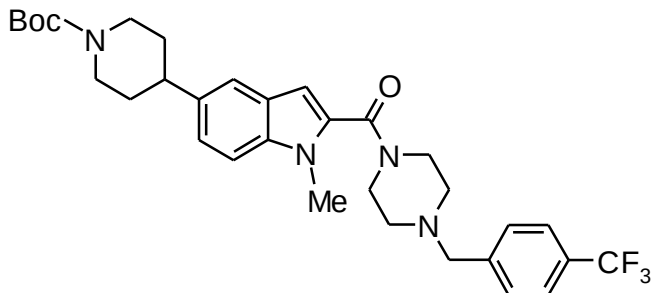
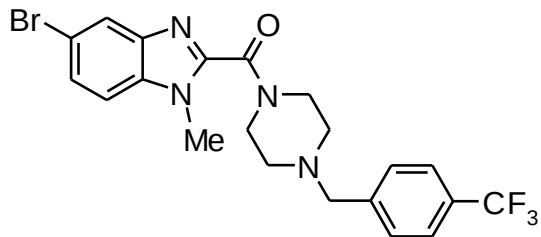
Pre	Sin.	Estr.	Dat
1	P1		ESI+: 467, 469
2	P2		ESI+: 434
3	P3		ESI+: 468, 470
4	P4		ESI+: 607 [M+Na] ⁺
5	P5		APCI/ESI+: 481, 483

Tabla 6

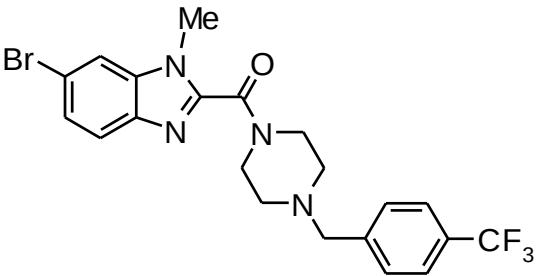
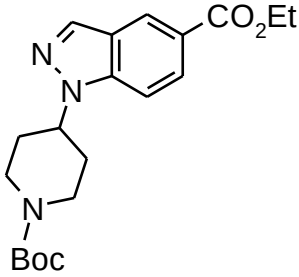
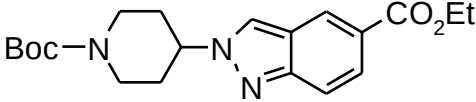
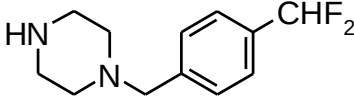
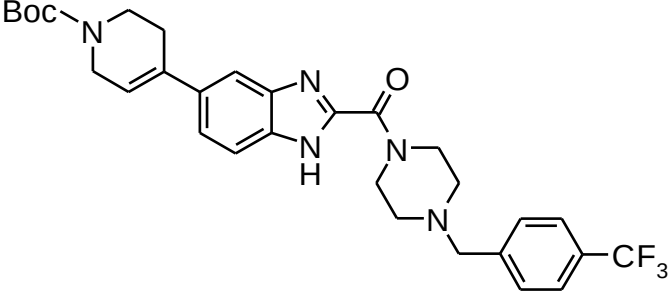
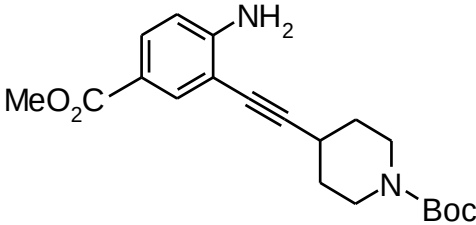
Pre	Sin.	Estr.	Dat
6	P6		APCI/ESI+: 481, 483
7-1	P7		ESI+: 374
7-2	P7		ESI+: 374
8	P8		ESI+: 227
9	P9		ESI+: 570
10	P10		ESI+: 381 [M+Na]+

Tabla 7

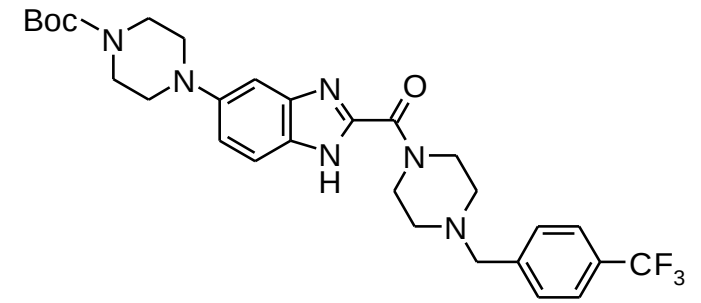
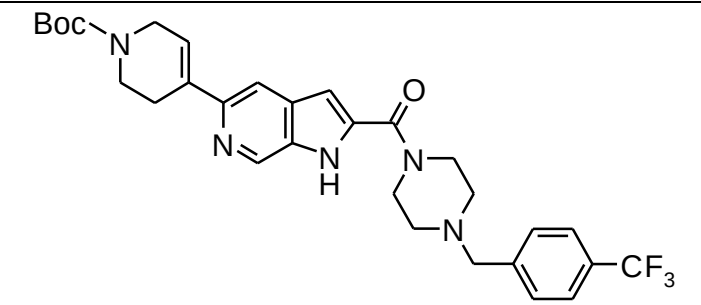
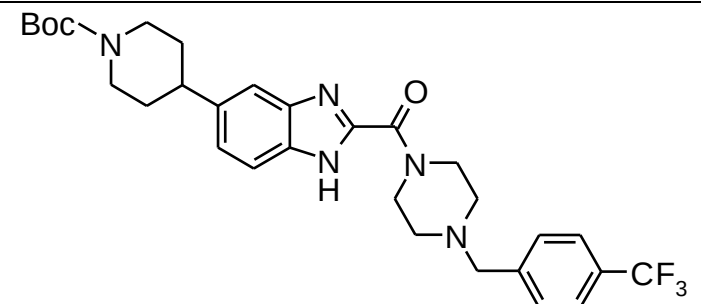
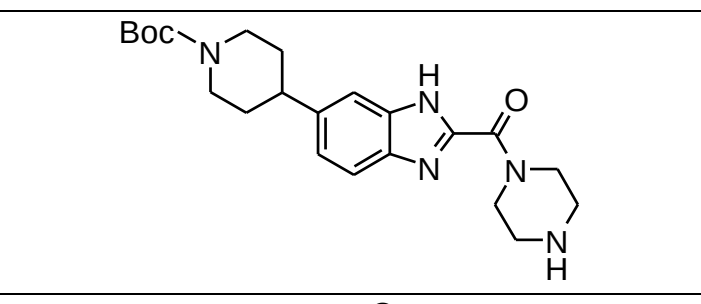
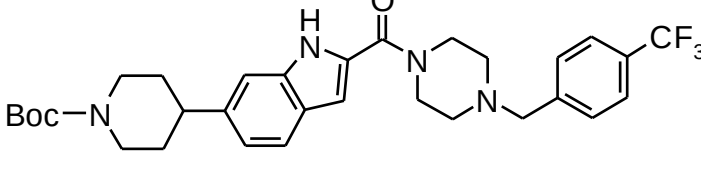
Pre	Sin.	Estr.	Dat
11	P11		APCI/ESI+: 573
12	P12		APCI/ESI+: 570
13	P13		ESI+: 572
14	P14		APCI/ESI+: 414
15	P15		ESI-: 569

Tabla 8

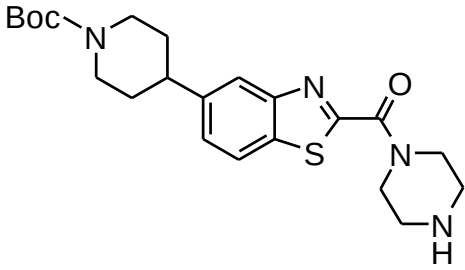
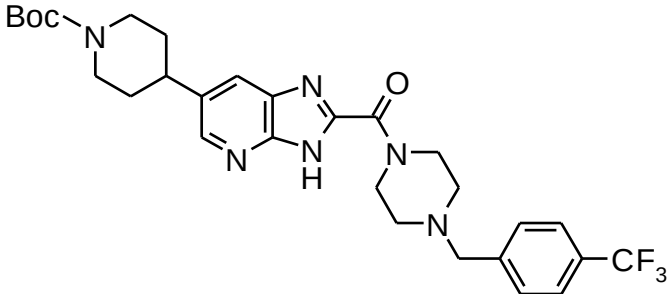
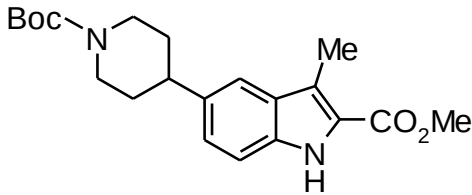
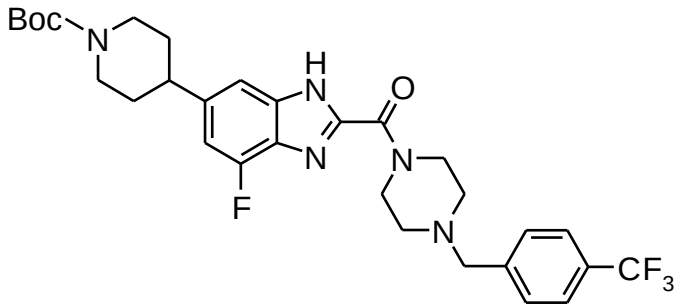
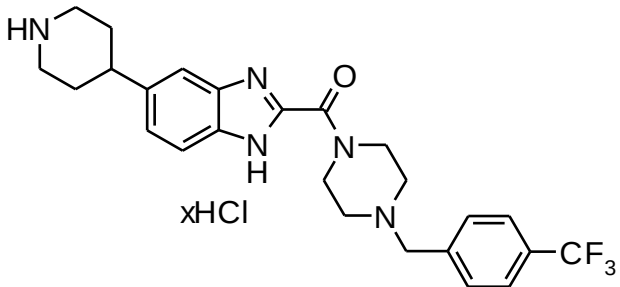
Pre	Sin.	Estr.	Dat
16	P16		ESI+: 431
17	P17		APCI/ESI+: 573
18	P18		ESI-: 371
19	P19		APCI/ESI-: 588
20	P20		ESI+: 472

Tabla 9

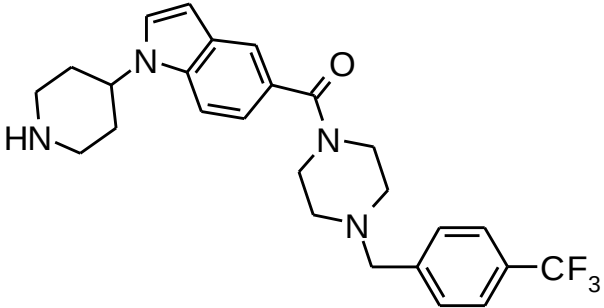
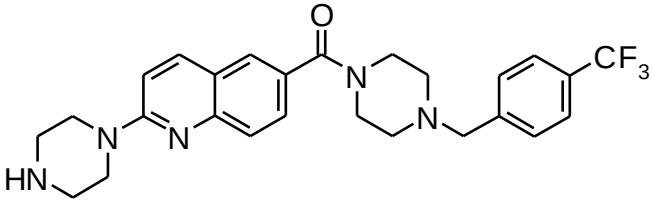
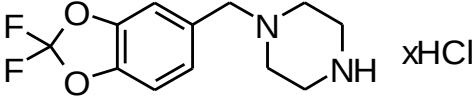
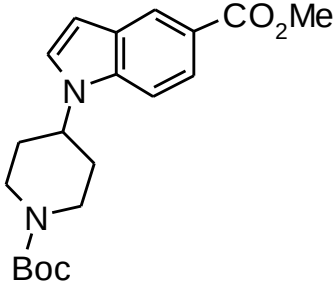
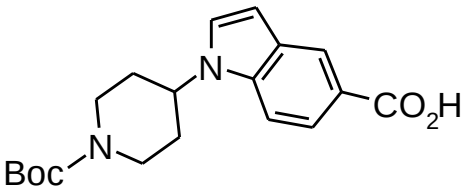
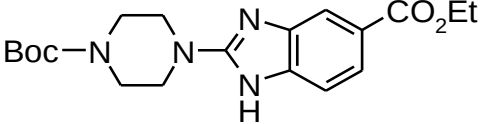
Pre	Sin.	Estr.	Dat
21	P21		ESI+: 471
22	P22		ESI+: 484
23	P23		APCI/ESI+: 257
24	P24		ESI+: 359
25	P25		ESI+: 345
26	P26		ESI+: 375

Tabla 10

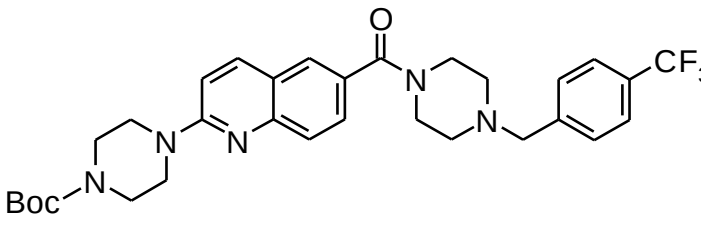
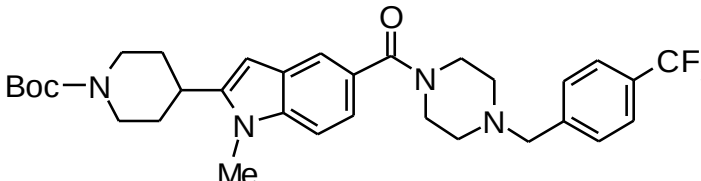
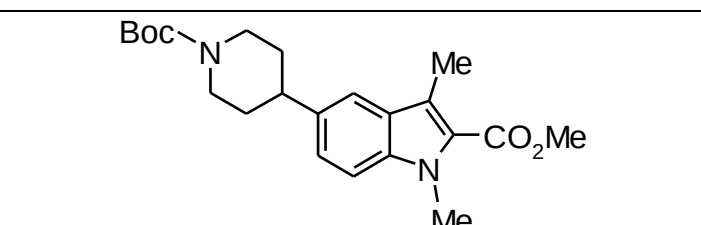
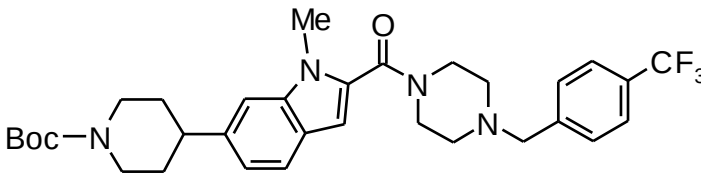
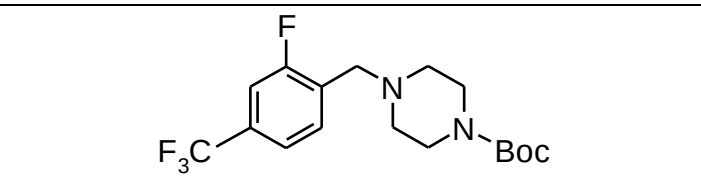
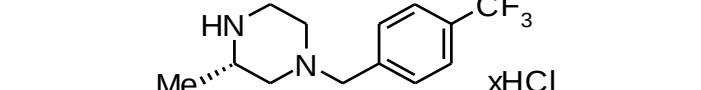
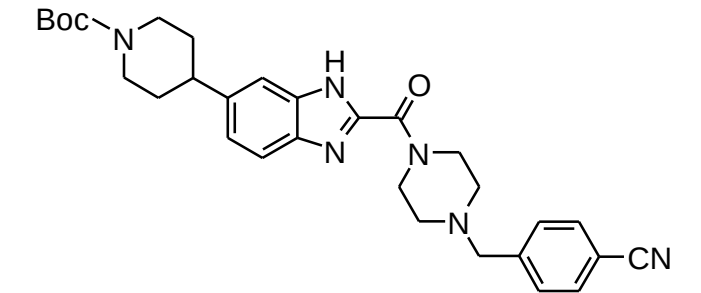
Pre	Sin.	Estr.	Dat
27	P27		ESI+: 584
28	P28		ESI+: 585
29	P29		ESI+: 409 [M+Na]+
30	P30		ESI+: 607 [M+Na]+
31	P31		APCI/ESI+: 363
32	P32		ESI+: 259
33	P33		APCI/ESI-: 527

Tabla 11

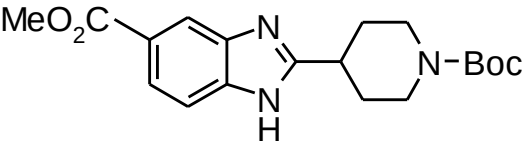
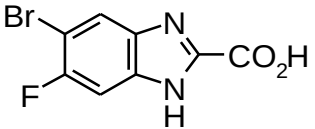
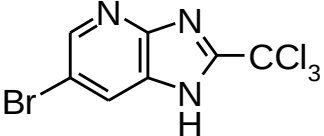
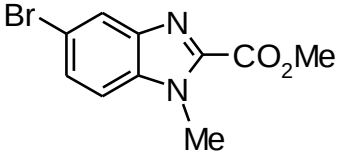
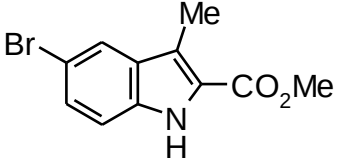
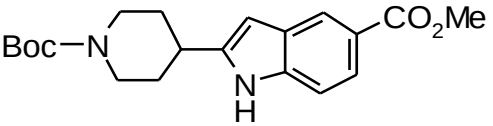
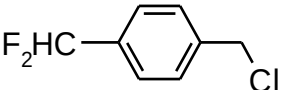
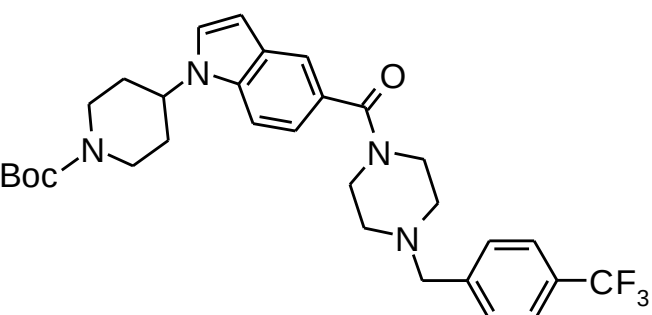
Pre	Sin.	Estr.	Dat
34	P34		ESI+: 360
35	P35		ESI+: 259, 261
36	P36		ESI+: 314, 316, 318
37	P37		APCI/ESI+: 269
38	P38		ESI+: 268, 270
39	P39		ESI-: 357
40	P40		CH+: 176 [M]+
41	P1		ESI+: 571

Tabla 12

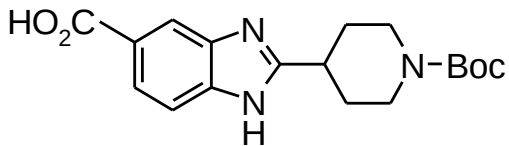
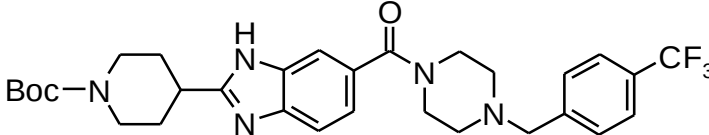
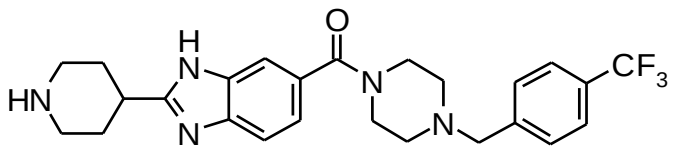
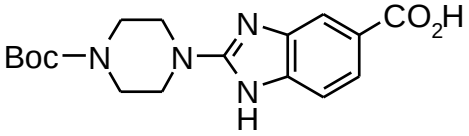
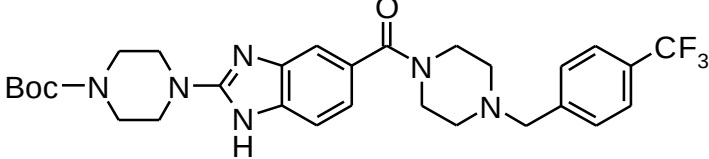
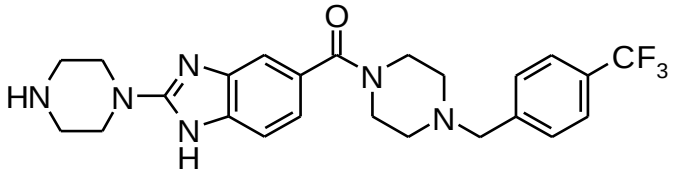
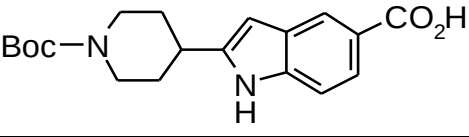
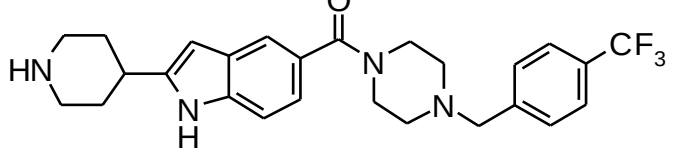
Pre	Sin.	Estr.	Dat
42	P25		ESI+: 346
43	P1		ESI+: 572
44	P21		ESI+: 472
45	P25		ESI+: 347
46	P1		ESI+: 573
47	P21		APCI/ESI+: 473
48	P25		ESI-: 343
49	P21		ESI+: 471

Tabla 13

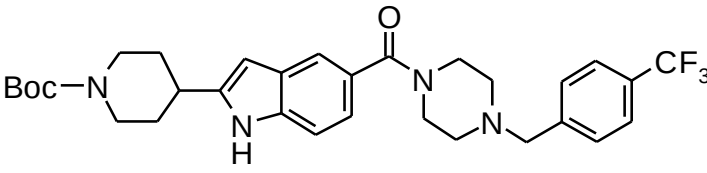
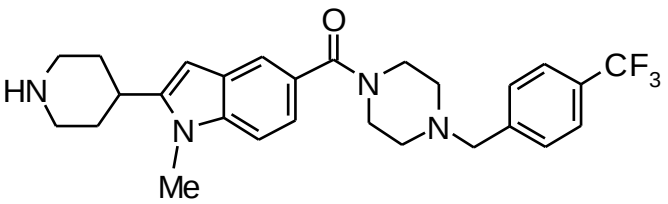
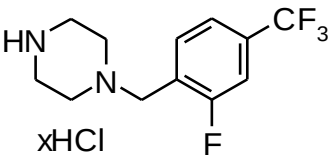
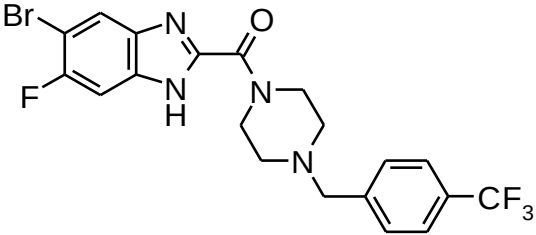
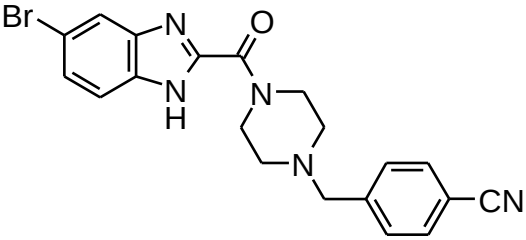
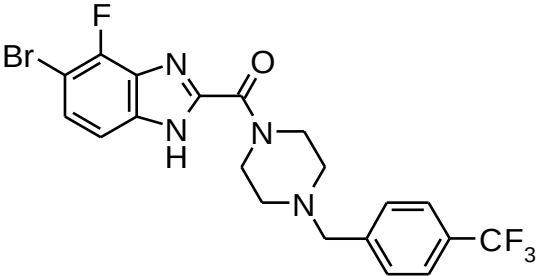
Pre	Sin.	Estr.	Dat
50	P1		ESI+: 571
51	P21		APCI/ESI+: 485
52	P23		ESI+: 263
53	P1		ESI-: 483, 485
54	P1		ESI+: 424, 426
55	P1		ESI+: 485, 487

Tabla 14

Pre	Sin.	Estr.	Dat
56	P1		ESI+: 485, 487
57	P35		ESI+: 259, 261
58	P35		ESI+: 259, 261
59	P9		ESI+: 588
60	P1		APCI/ESI+: 449, 451
61	P9		APCI/ESI+: 527

Tabla 15

Pre	Sin.	Estr.	Dat
62	P9	<chem>COC(=O)N1CCN(CC1Cc2ccc(C(F)F)cc2)C(=O)c3nc4ccc(cc4n3)C5CCN(CC5)C(=O)OC(F)(F)F</chem>	APCI/ESI+: 552
63	P17	<chem>COC(=O)N1CCN(CC1Cc2ccc(C(F)F)cc2)C(=O)c3nc4ccc(cc4n3)C5CCN(CC5)C(=O)OC(F)(F)F</chem>	APCI/ESI-: 552
64	P21	<chem>COC(=O)N1CCN(CC1Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2)C(=O)c3nc4ccc(cc4n3)C5CCN(CC5)C(=O)OC(F)(F)F</chem>	APCI/ESI+: 470
65	P65	<chem>COC(=O)N1CCN(CC1Cc2ccc(C(F)(F)F)cc2)C(=O)c3nc4ccc(cc4n3)C5CCN(CC5)C(=O)OC(F)(F)F</chem>	APCI/ESI+: 472
66	P21	<chem>COC(=O)N1CCN(CC1Cc2ccc(C(F)F)cc2)C(=O)c3nc4ccc(cc4n3)C5CCN(CC5)C(=O)OC(F)(F)F</chem>	APCI/ESI+: 454

Tabla 16

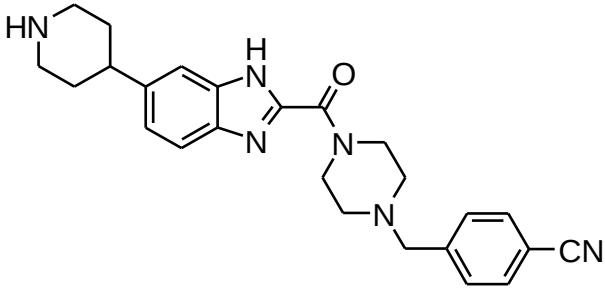
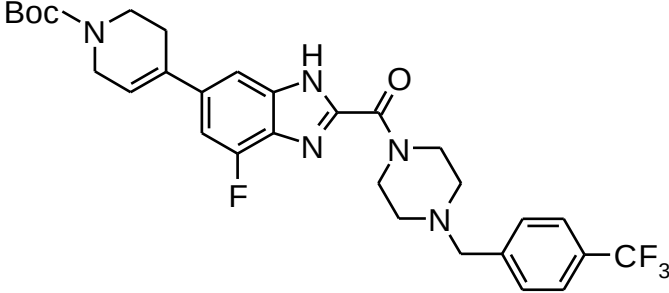
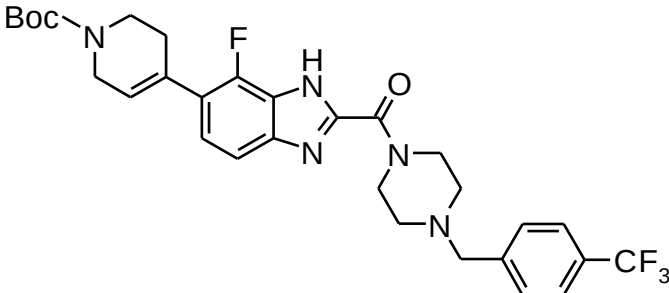
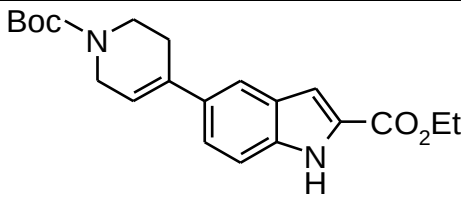
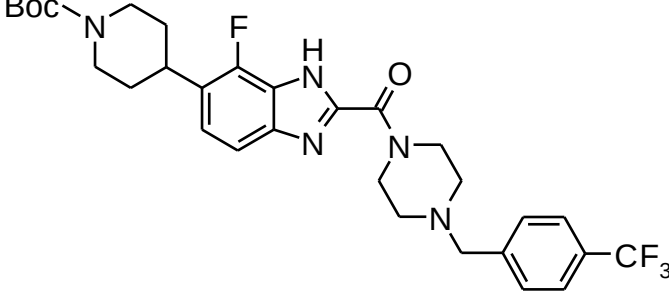
Pre	Sin.	Estr.	Dat
67	P21		APCI/ESI+: 429
68	P9		APCI/ESI+: 588
69	P9		APCI/ESI+: 588
70	P9		ESI-: 369
71	P17		APCI/ESI-: 588

Tabla 17

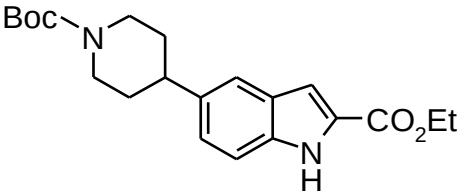
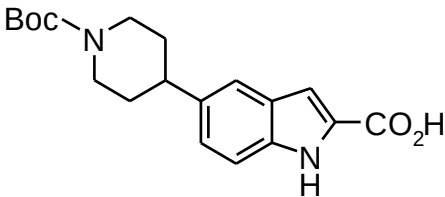
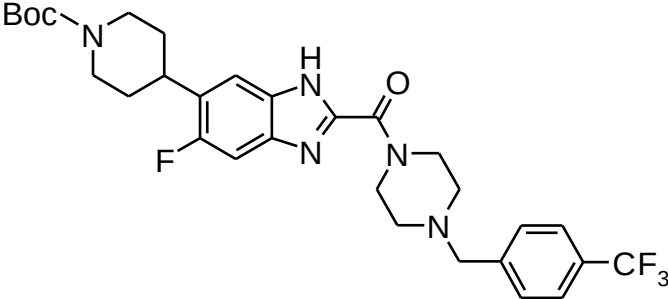
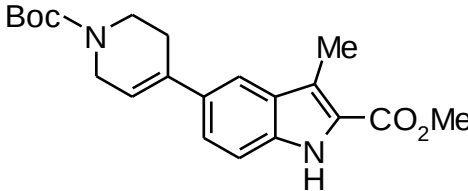
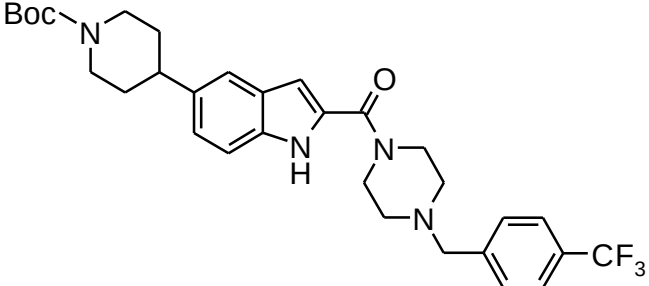
Pre	Sin.	Estr.	Dat
72	P17		ESI+: 395 [M+Na] ⁺
73	P25		ESI-: 343
74	P17		APCI/ESI-: 588
75	P9		ESI-: 369
76	P1		ESI+: 571

Tabla 18

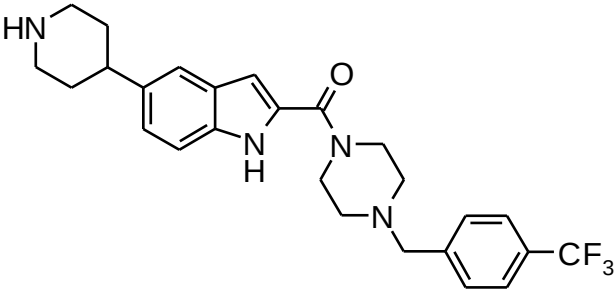
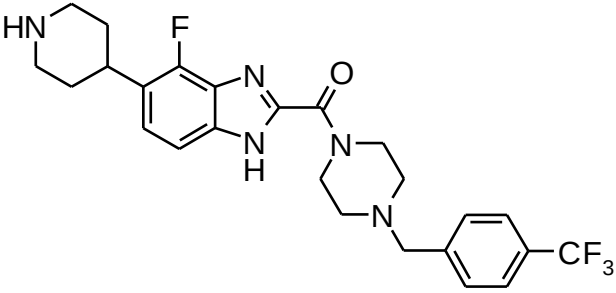
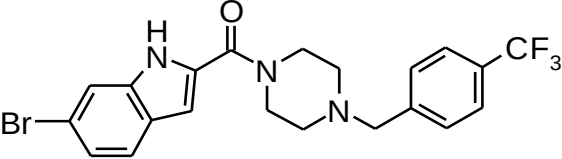
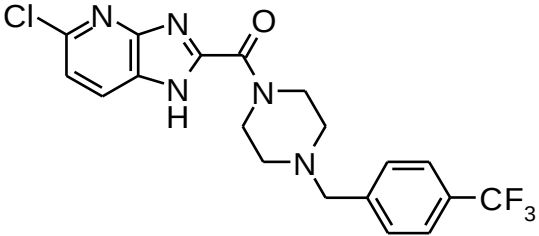
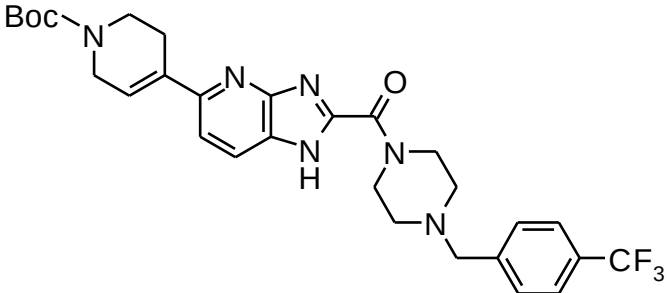
Pre	Sin.	Estr.	Dat
77	P21		APCI/ESI+: 471
78	P21		APCI/ESI+: 490
79	P1		ESI+: 466, 468
80	P1		APCI/ESI+: 424
81	P9		APCI/ESI+: 571

Tabla 19

Pre	Sin.	Estr.	Dat
82	P9		ESI+: 569
83	P21		APCI/ESI+: 490
84	P9		APCI/ESI+: 571
85	P17		ESI+: 573
86	P21		APCI/ESI+: 473

Tabla 20

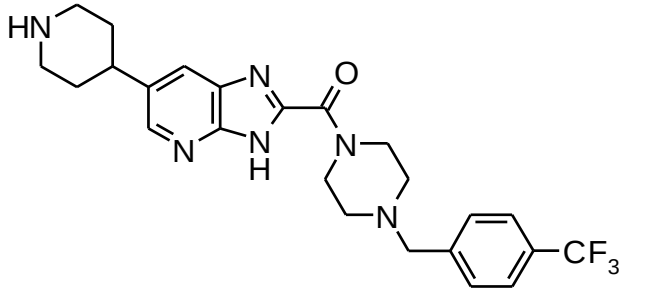
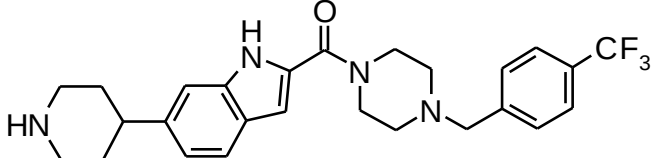
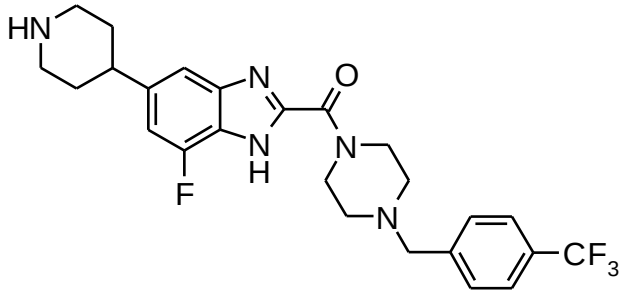
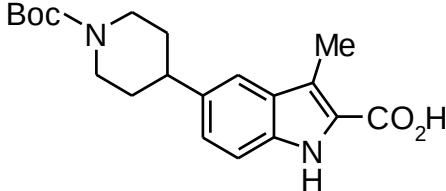
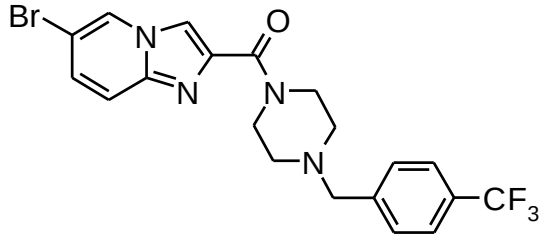
Pre	Sin.	Estr.	Dat
87	P21		APCI/ESI+: 473
88	P21		ESI+: 471
89	P21		ESI+: 490
90	P25		ESI-: 357
91	P1		ESI+: 467, 469

Tabla 21

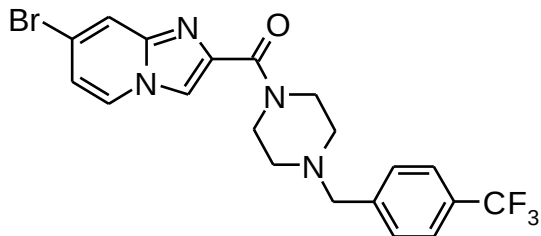
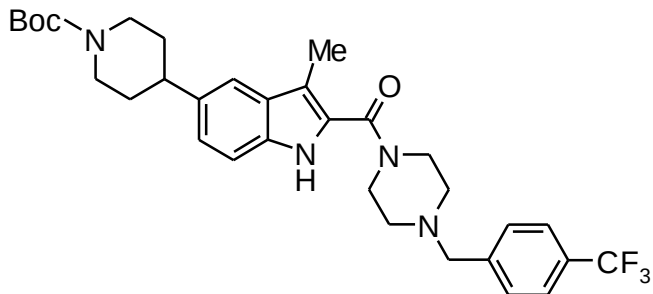
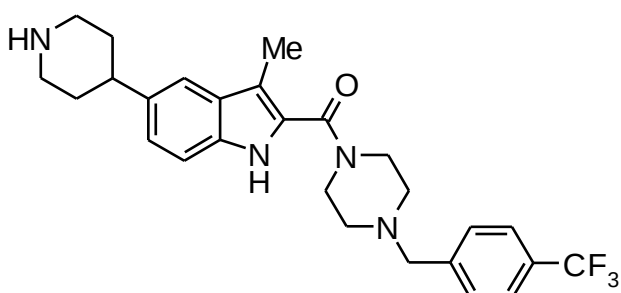
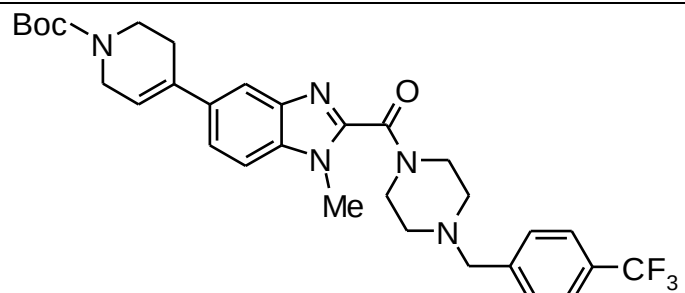
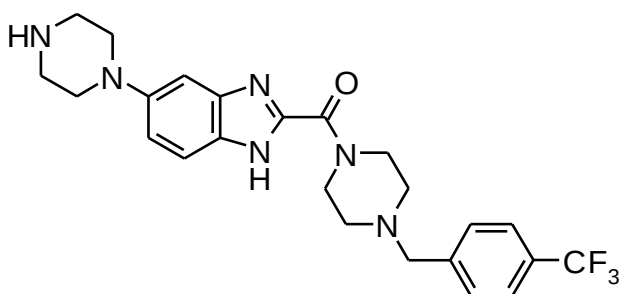
Pre	Sin.	Estr.	Dat
92	P92		ESI+: 467, 469
93	P1		ESI+: 585
94	P21		ESI+: 485
95	P9		APCI/ESI+: 584
96	P21		APCI/ESI+: 473

Tabla 22

Pre	Sin.	Estr.	Dat
97	P17		APCI/ESI+: 586
98	P21		ESI+: 485
99	P9		ESI+: 570
100	P100		ESI+: 570
101	P29		ESI+: 409 [M+Na] ⁺

Tabla 23

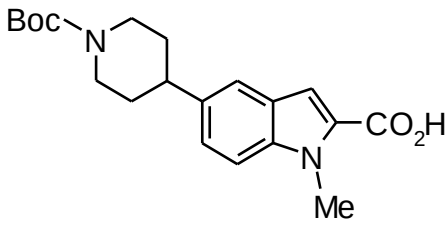
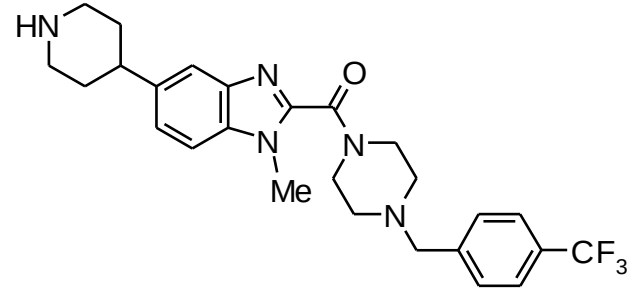
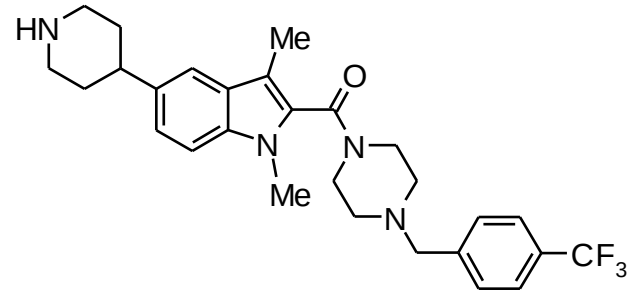
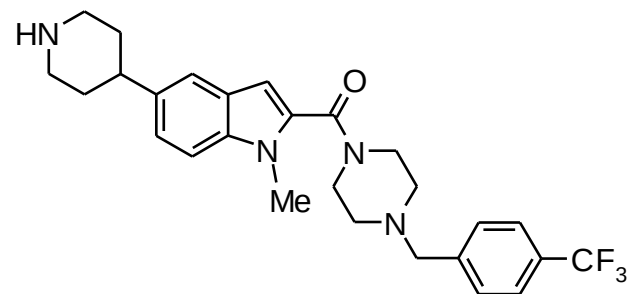
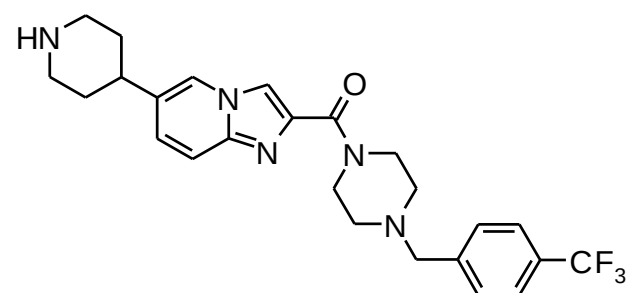
Pre	Sin.	Estr.	Dat
102	P25		APCI/ESI-: 357
103	P21		ESI+: 486
104	P21		APCI/ESI+: 499
105	P21		ESI+: 485
106	P21		ESI+: 472

Tabla 24

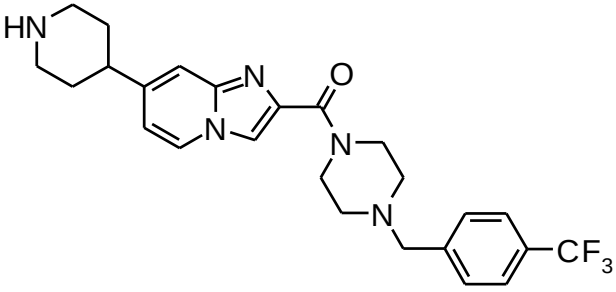
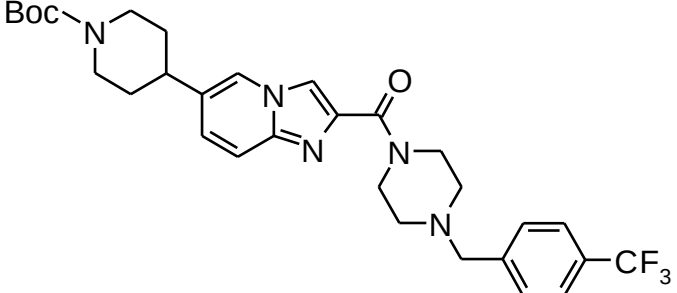
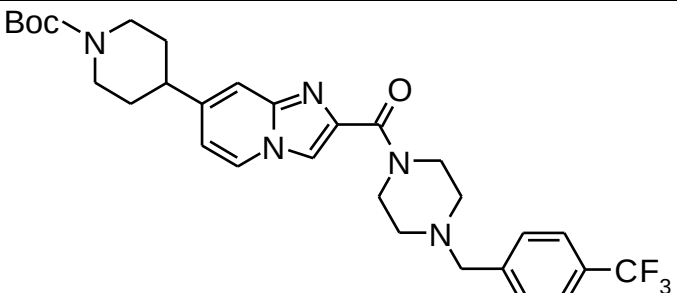
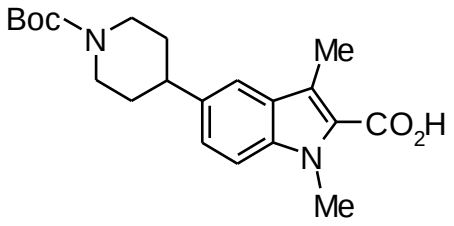
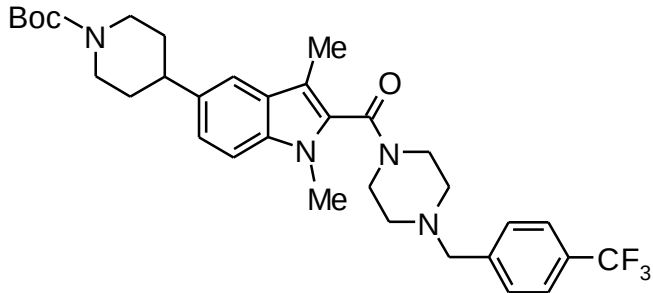
Pre	Sin.	Estr.	Dat
107	P107		ESI ⁺ : 472
108	P17		ESI ⁺ : 572
109	P109		ESI ⁺ : 572
110	P25		ESI ⁻ : 371
111	P4		ESI ⁺ : 599

Tabla 25

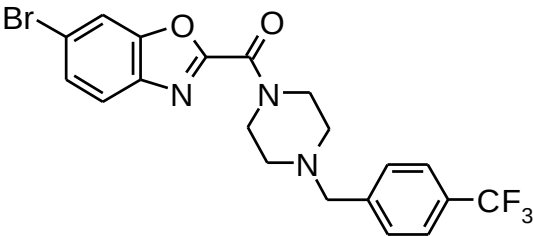
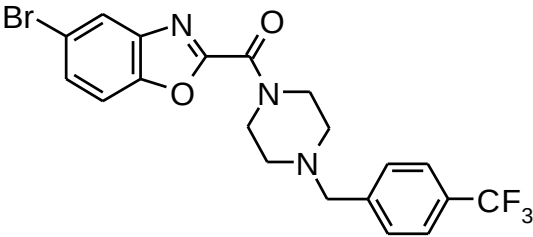
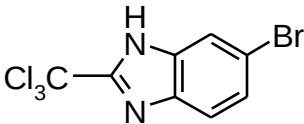
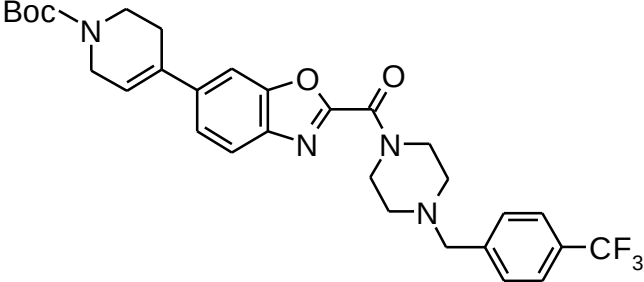
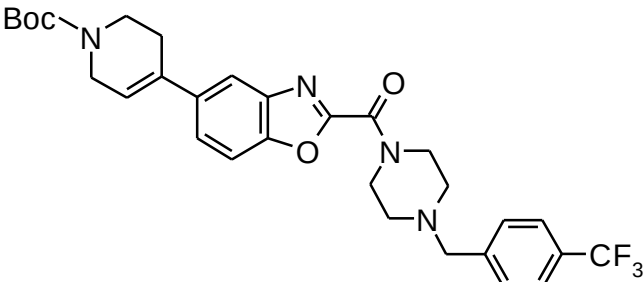
Pre	Sin.	Estr.	Dat
112	P1		ESI+: 468, 470
113	P1		ESI+: 468, 470
114	P36		ESI+: 313, 315, 317
115	P9		ESI+: 571
116	P9		ESI+: 571

Tabla 26

Pre	Sin.	Estr.	Dat
117	P17		ESI+: 595 [M+Na] ⁺
118	P1		ESI+: 485, 487
119	P1		ESI+: 479, 481
120	P36		ESI+: 327, 329, 331
121	P21		APCI/ESI+: 490

Tabla 27

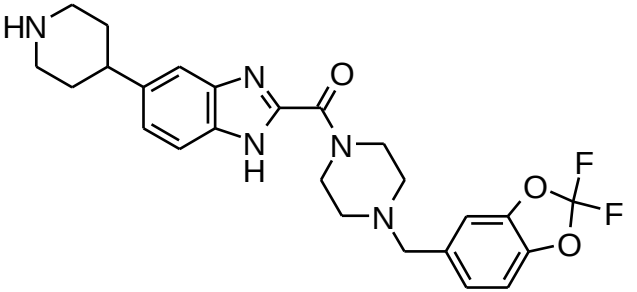
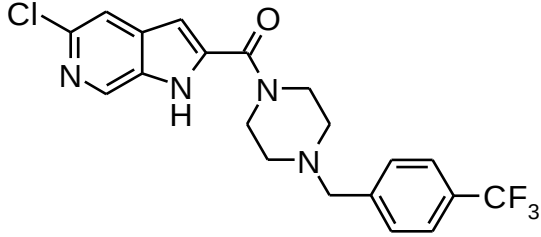
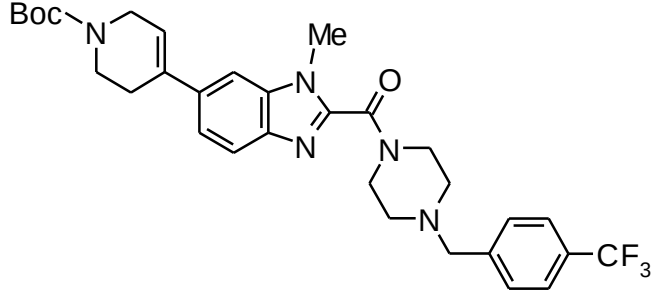
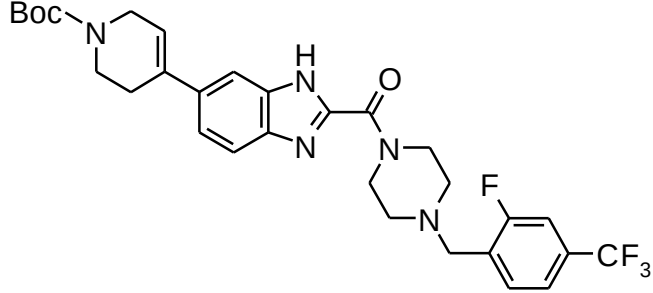
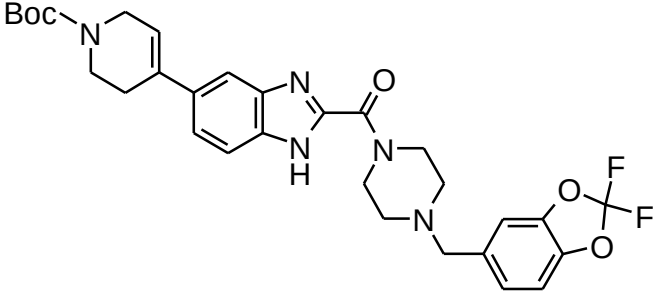
Pre	Sin.	Estr.	Dat
122	P21		ESI+: 484
123	P1		ESI+: 423, 425
124	P9		ESI+: 584
125	P9		ESI+: 588
126	P9		ESI+: 582

Tabla 28

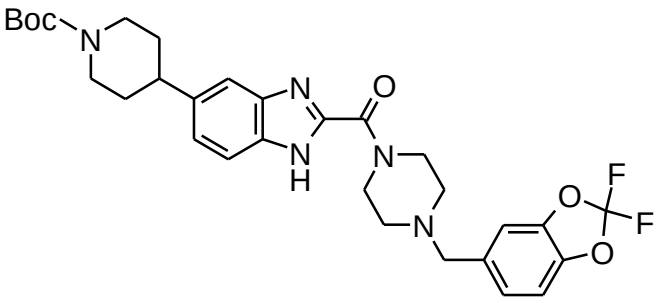
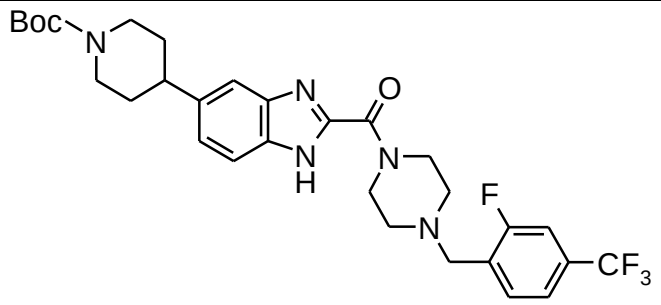
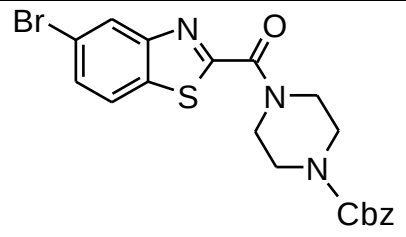
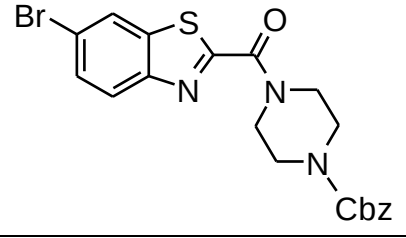
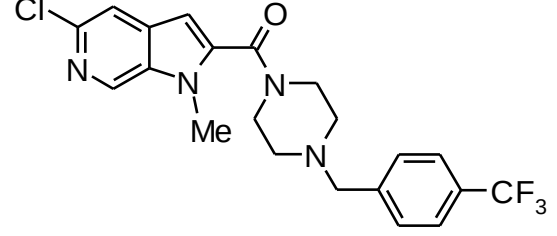
Pre	Sin.	Estr.	Dat
127	P17		APCI/ESI-: 582
128	P17		ESI+: 590
129	P4		APCI/ESI+: 460, 462
130	P4		APCI/ESI+: 460, 462
131	P30		APCI/ESI+: 437

Tabla 29

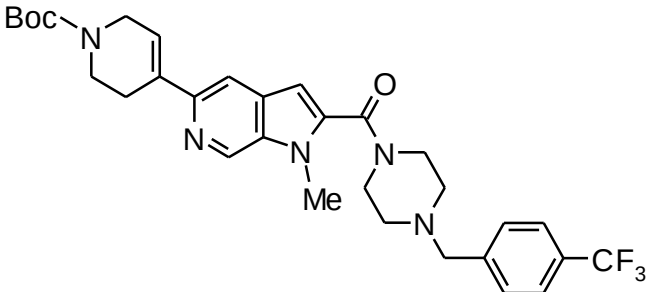
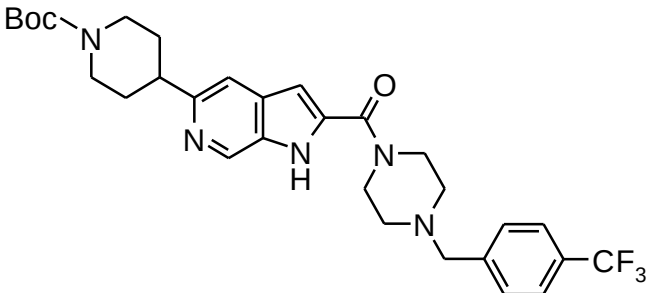
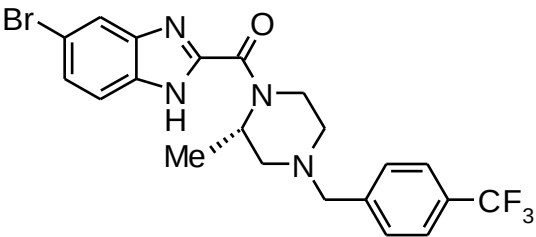
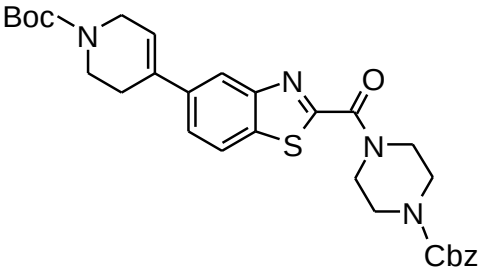
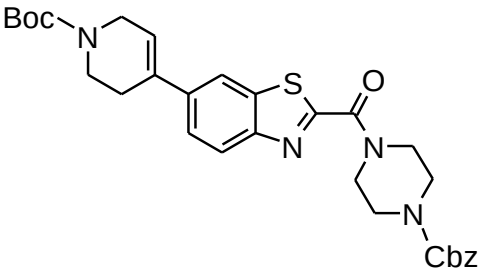
Pre	Sin.	Estr.	Dat
132	P12		ESI+: 584
133	P17		ESI+: 572
134	P3		ESI+: 481, 483
135	P9		APCI/ESI+: 563
136	P9		APCI/ESI+: 563

Tabla 30

Pre	Sin.	Estr.	Dat
137	P9		ESI+: 584
138	P17		ESI+: 586
139	P1		ESI+: 467, 469
140	P9		ESI+: 570
141	P16		ESI+: 431

Tabla 31

Pre	Sin.	Estr.	Dat
142	P21		ESI+: 486
143	P33		ESI+: 589
144	P33		APCI/ESI+: 589
145	P21		ESI+: 489
146	P21		ESI+: 489

Tabla 32

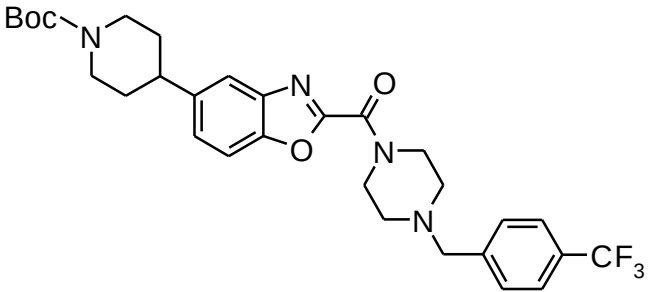
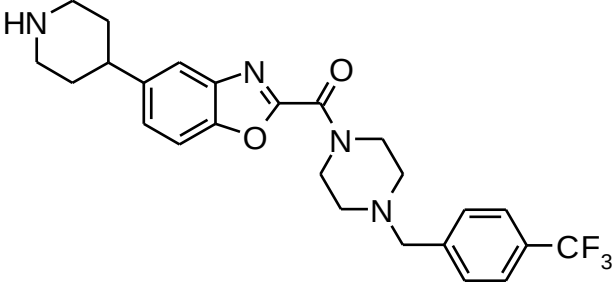
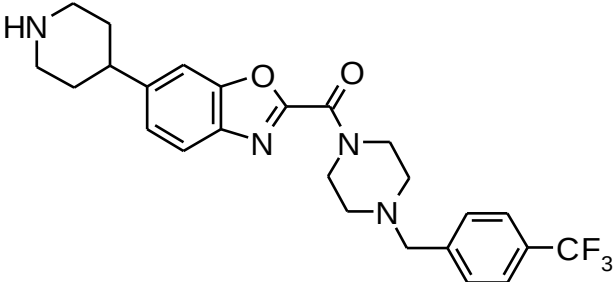
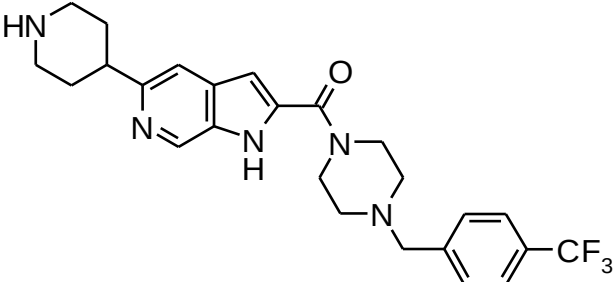
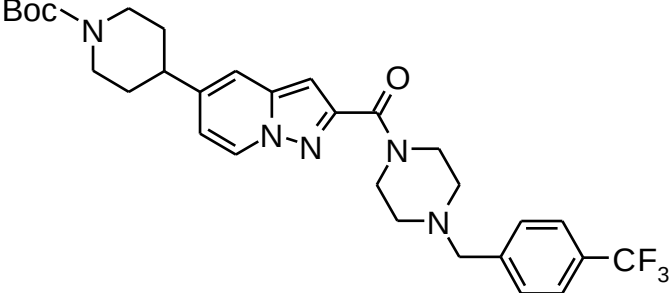
Pre	Sin.	Estr.	Dat
147	P17		ESI+: 595 [M+Na] ⁺
148	P21		APCI/ESI+: 473
149	P21		APCI/ESI+: 473
150	P21		APCI/ESI+: 472
151	P15		ESI+: 572

Tabla 33

Pre	Sin.	Estr.	Dat
152	P17		ESI+: 586
153	P21		ESI+: 486
154	P4		ESI+: 567
155	P21		ESI+: 467
156	P4		ESI+: 542

Tabla 34

Pre	Sin.	Estr.	Dat
157	P21		ESI+: 442
158	P21		ESI+: 472
159	P25		ESI-: 344
160	P25		ESI-: 344
161	P1		ESI+: 572

Tabla 35

Pre	Sin.	Estr.	Dat
162	P1		ESI+: 572
163	P17		APCI/ESI+: 586
164	P21		APCI/ESI+: 486
165	P165		ESI+: 155
166	P166		ESI+: 173, 175
167	P167		ESI+: 435

Tabla 36

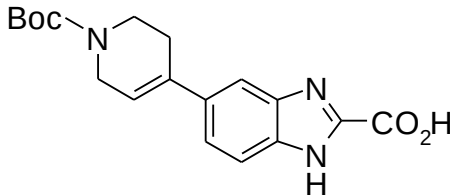
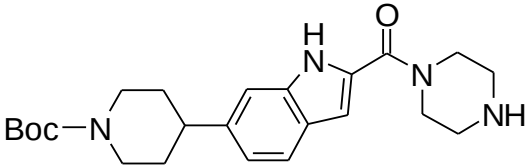
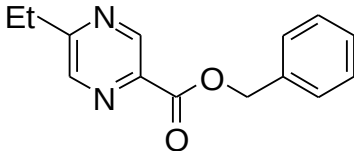
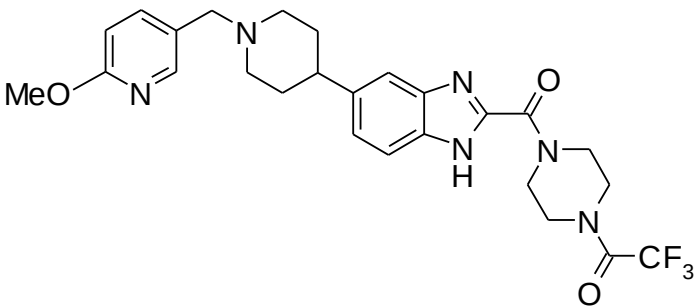
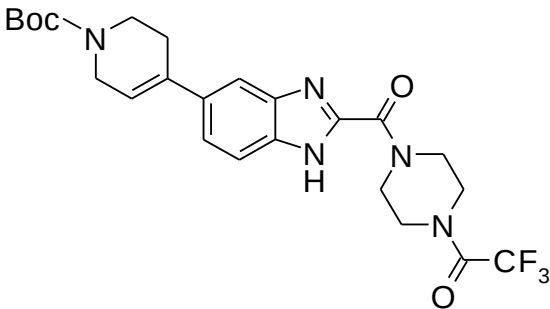
Pre	Sin.	Estr.	Dat
168	P168		ESI+: 344
169	P169		ESI-: 411
170	P170		ESI+: 243
171	P171		ESI+: 531
172	P1		ESI+: 508

Tabla 37

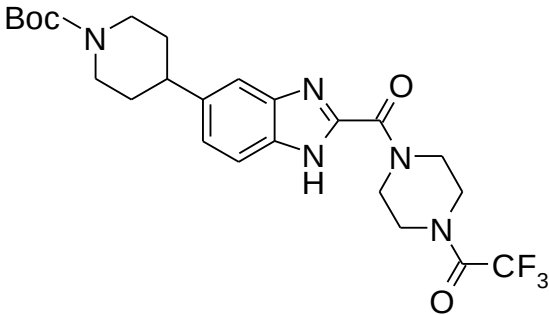
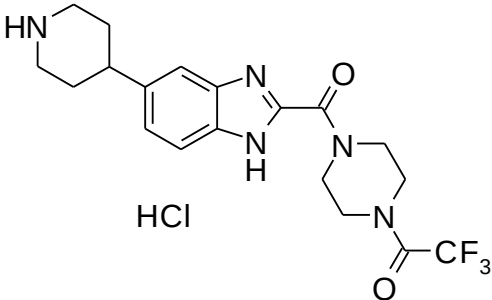
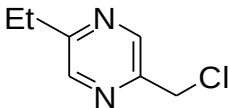
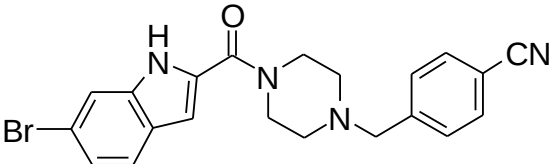
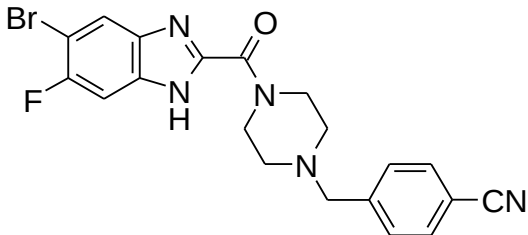
Pre	Sin.	Estr.	Dat
173	P15		ESI+: 510
174	P20		ESI+: 410
175	P166		ESI+: 157, 159
176	P1		ESI+: 423, 425
177	P1		ESI+: 442, 444

Tabla 38

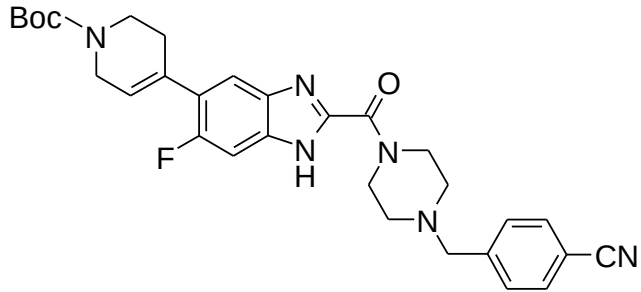
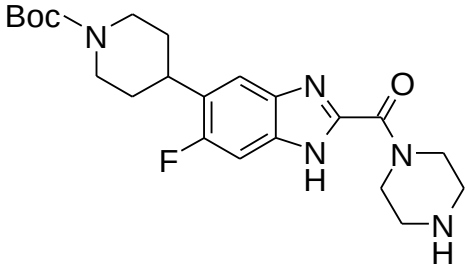
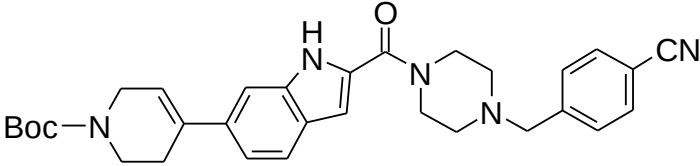
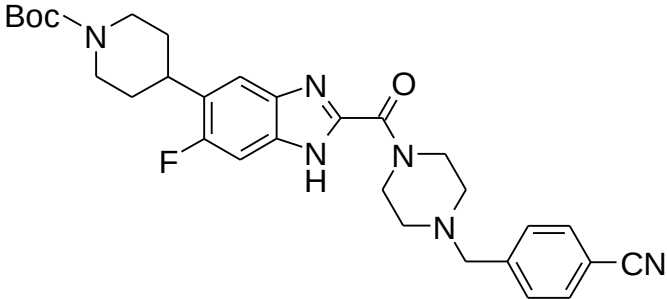
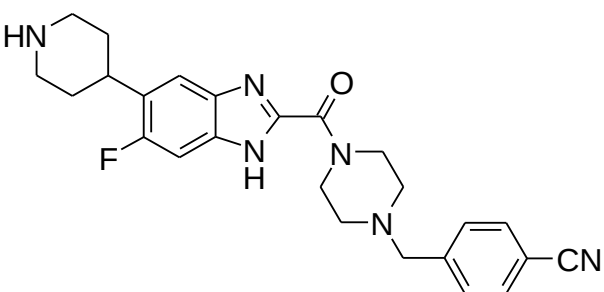
Pre	Sin.	Estr.	Dat
178	P9		ESI+: 545
179	P169		ESI+: 432
180	P9		ESI+: 526
181	P33		ESI+: 547
182	P21		ESI+: 447

Tabla 39

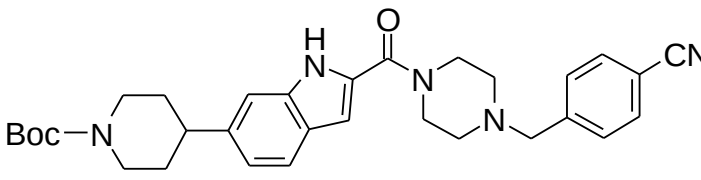
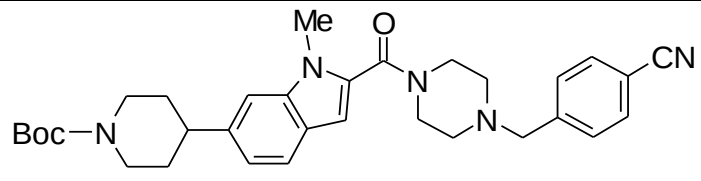
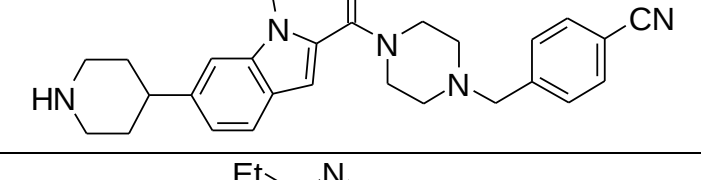
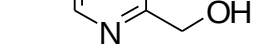
Pre	Sin.	Estr.	Dat
183	P33		ESI-: 526
184	P30		ESI+: 542
185	P21		ESI+: 442
186	P165		ESI+: 139

Tabla 40

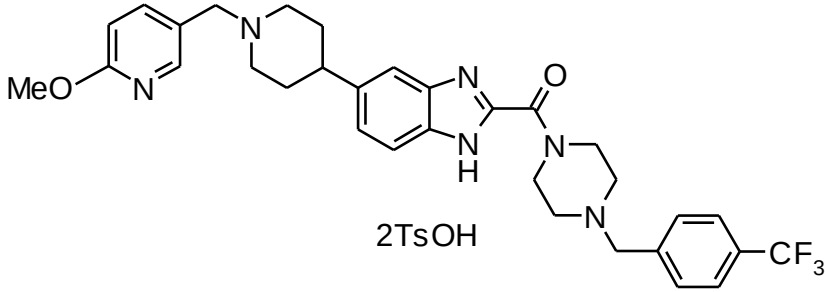
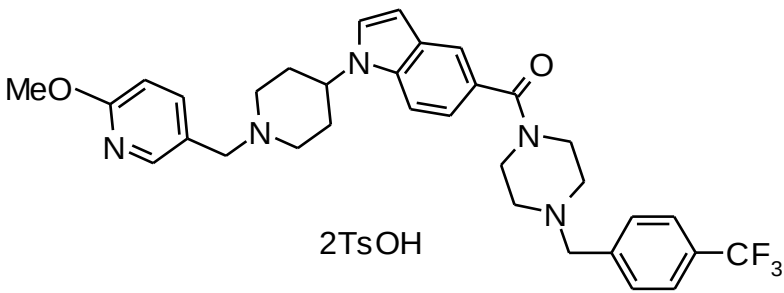
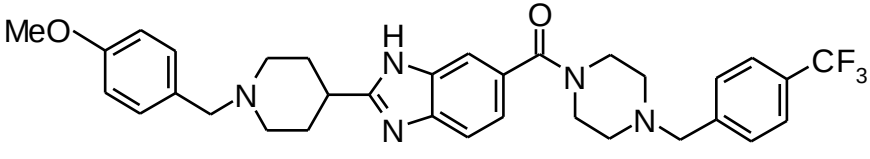
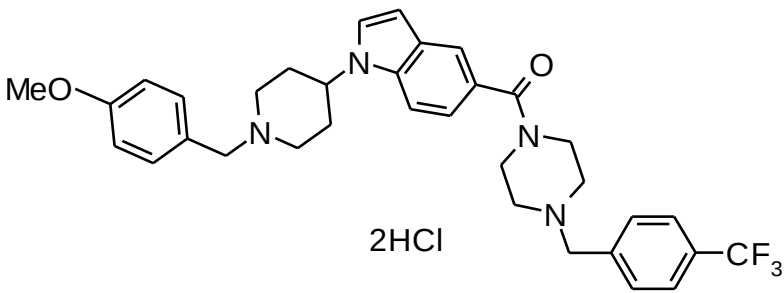
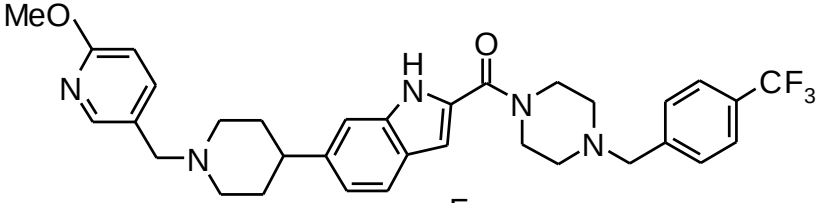
Ex	Estr.
1	 2TsOH
2	 2TsOH
3	 2HCl
4	 2HCl
5	 Fum

Tabla 41

Ex	Estr.
6	
7	2TsOH
8	3HCl
9	3TsOH
10	2TsOH
11	3HCl

Tabla 42

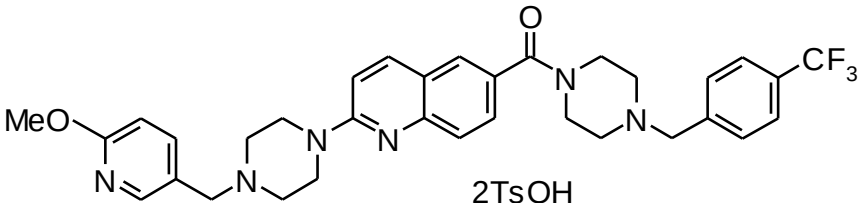
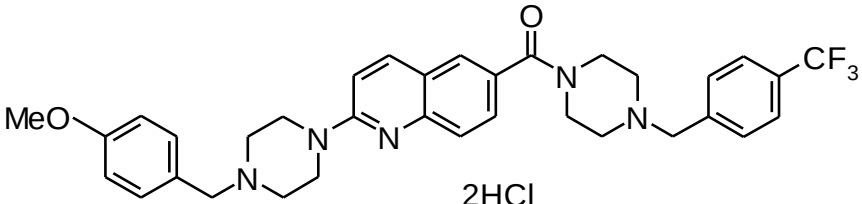
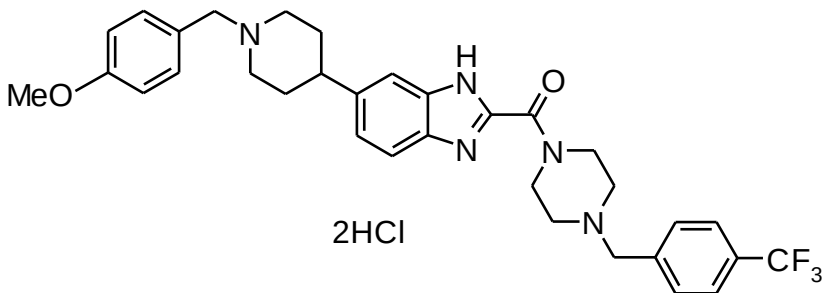
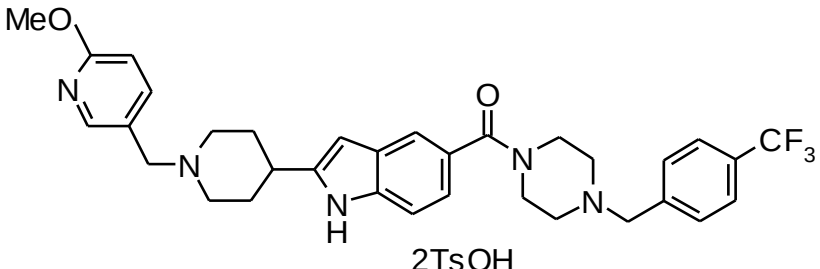
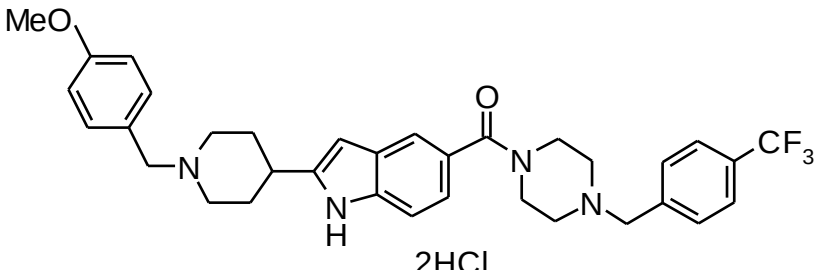
Ex	Estr.
12	 2TsOH
13	 2HCl
14	 2HCl
15	 2TsOH
16	 2HCl

Tabla 43

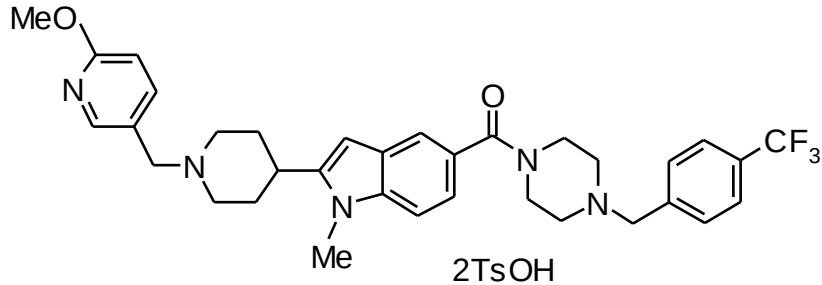
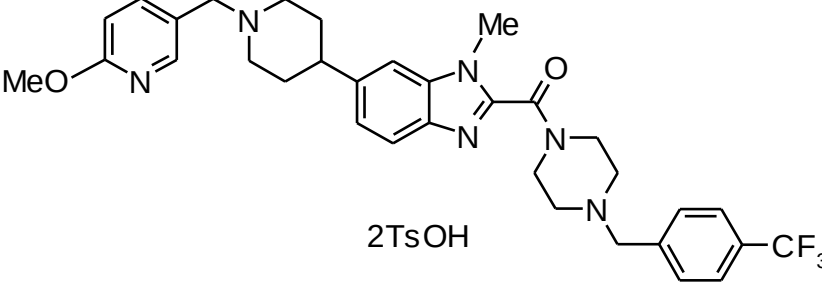
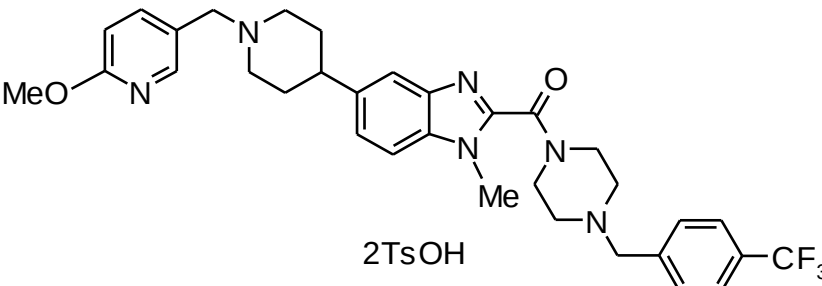
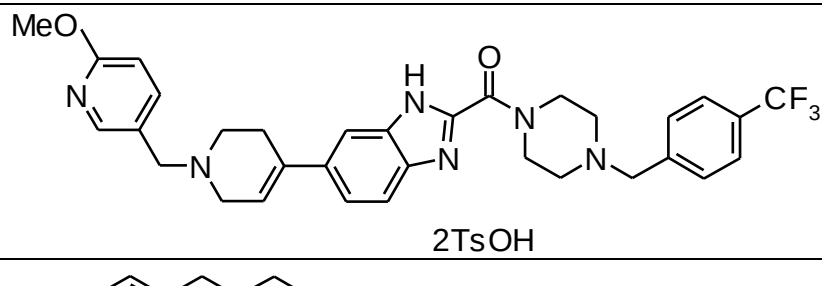
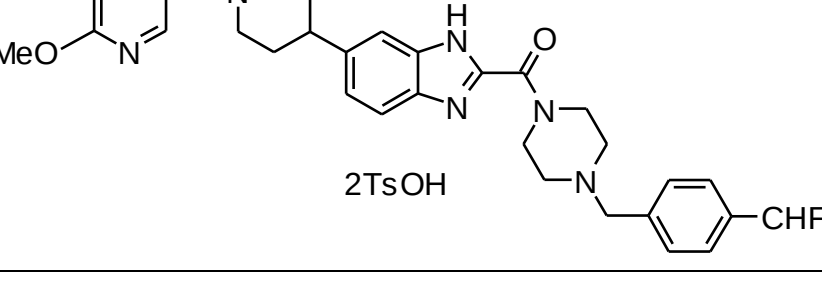
Ex	Estr.
17	 2TsOH
18	 2TsOH
19	 2TsOH
20	 2TsOH
21	 2TsOH

Tabla 44

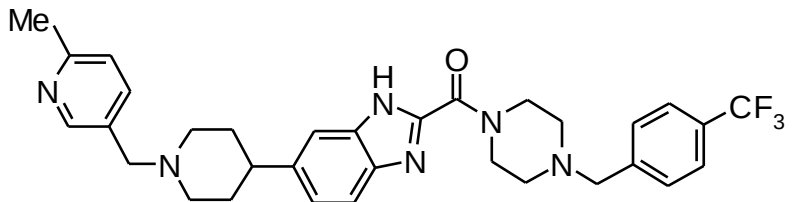
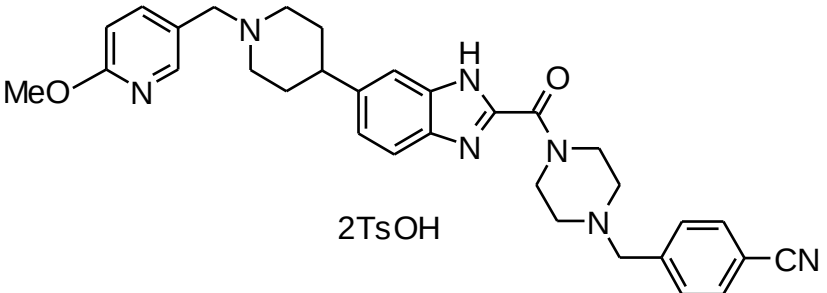
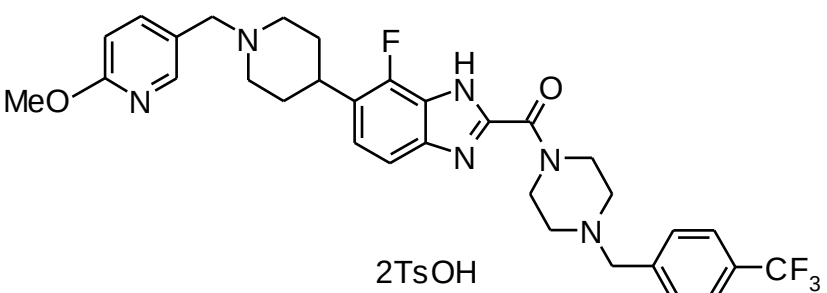
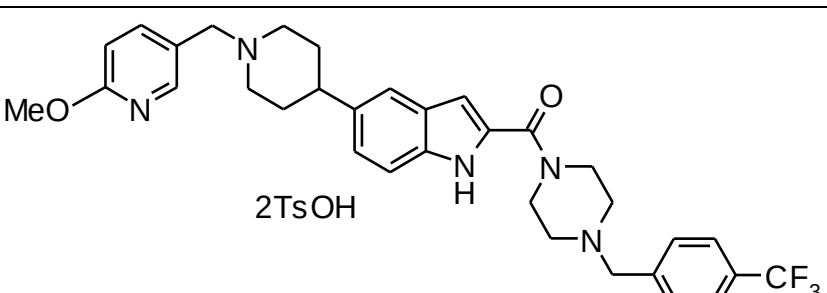
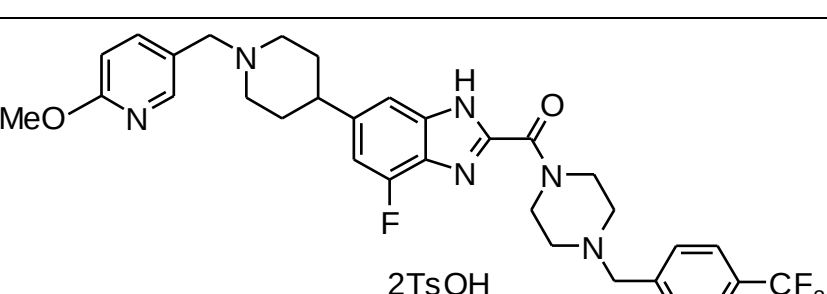
Ex	Estr.
22	 3HCl
23	 2TsOH
24	 2TsOH
25	 2TsOH
26	 2TsOH

Tabla 45

Ex	Estr.
27	2TsOH
28	3TsOH
29	3TsOH
30	2TsOH
31	2TsOH

Tabla 46

Ex	Estr.
32	Fum
33	2TsOH
34	2TsOH
35	2TsOH
36	2TsOH

Tabla 47

Ex	Estr.
37	
38	
39	
40	

Tabla 48

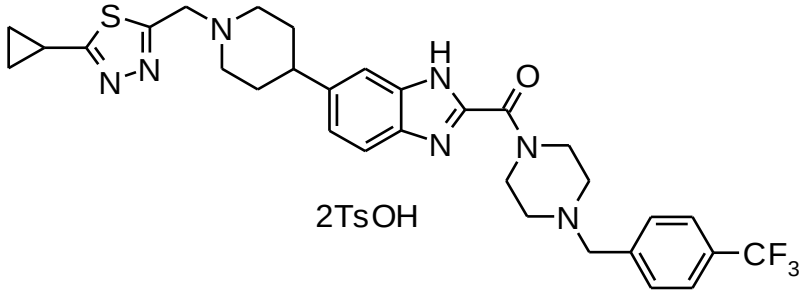
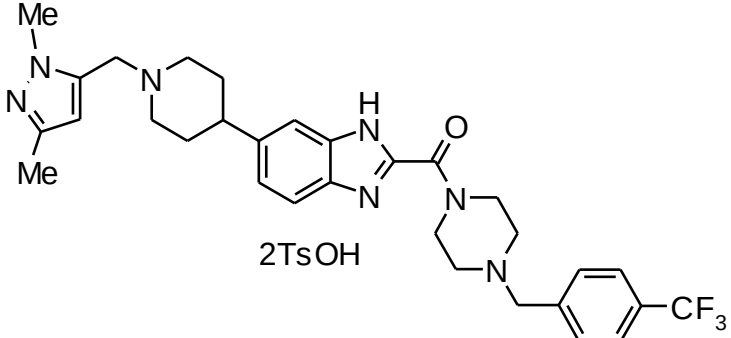
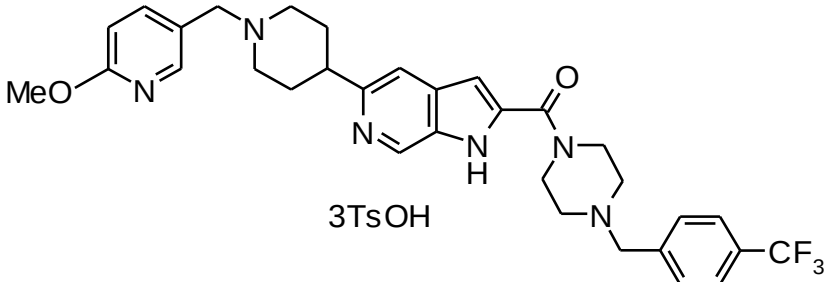
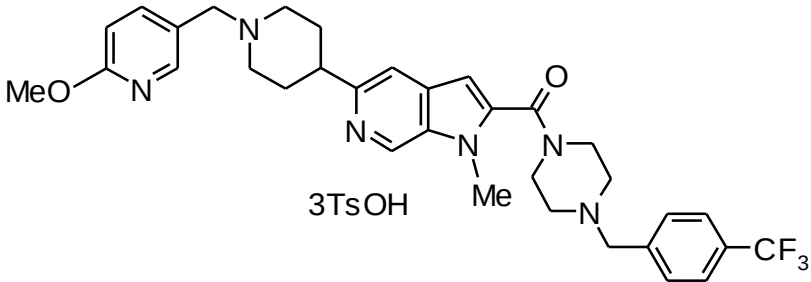
Ex	Estr.
41	 2TsOH
42	 2TsOH
43	 3TsOH
44	 3TsOH

Tabla 49

Ex	Estr.
45	 <chem>COc1ccncc1CN1CCNCC1c2ccc3c(c2)c(c[nH]3)C(=O)N4CCN(CC4Cc5ccc(C(F)F)cc5)C</chem> 2TsOH
46	 <chem>COc1ccncc1CN1CCNCC1c2ccc3c(c2)c(c[nH]3)C(=O)N4CCN(CC4Cc5ccc(C(F)F)cc5)C</chem> 2TsOH
47	 <chem>Cc1ccncc1CN1CCNCC1c2ccc3c(c2)c(c[nH]3)C(=O)N4CCN(CC4Cc5ccc(C(F)F)cc5)C</chem> 2TsOH
48	 <chem>COc1ccncc1CN1CCNCC1c2ccc3c(c2)c(c[nH]3)C(=O)N4CCN(CC4Cc5ccc(C#N)cc5)C</chem> 2TsOH

Tabla 50

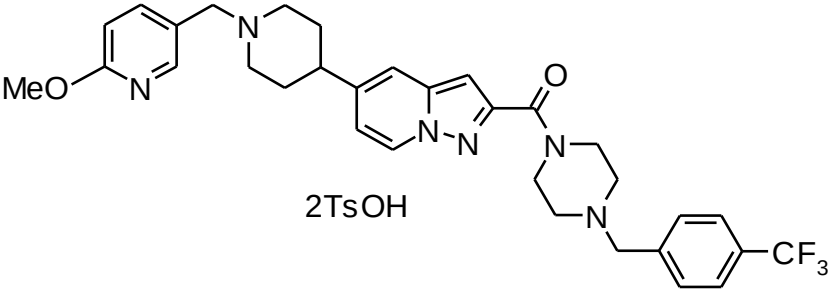
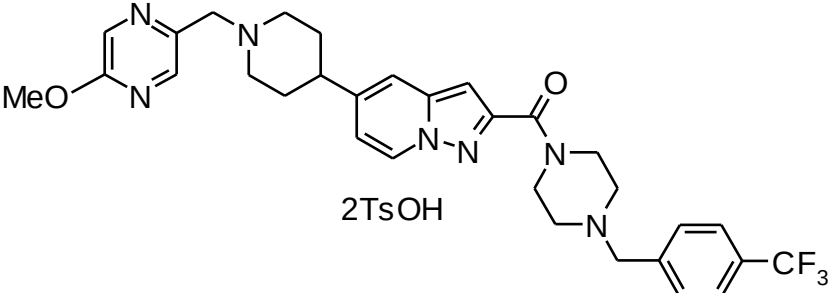
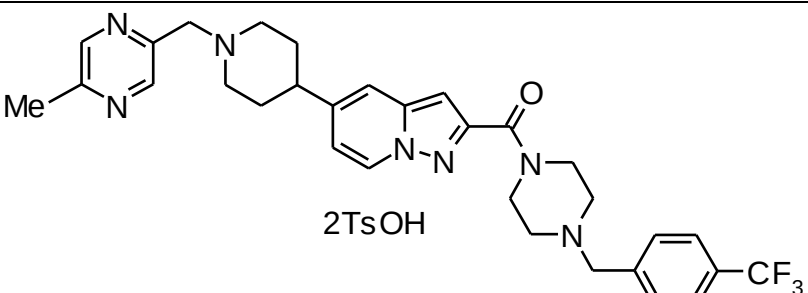
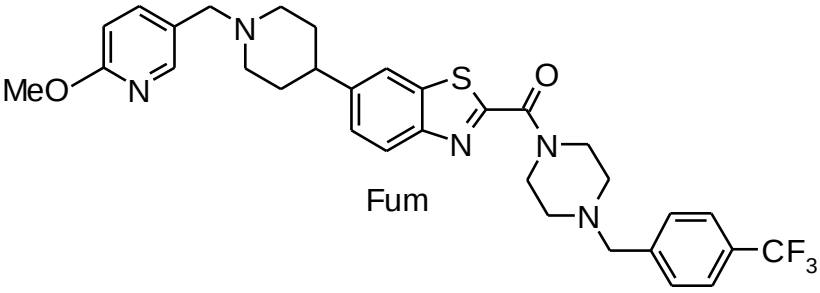
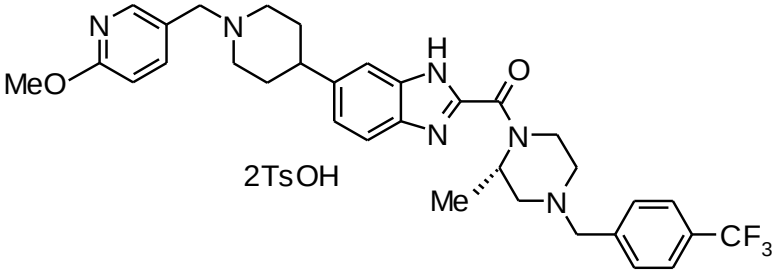
Ex	Estr.
49	 2TsOH
50	 2TsOH
51	 2TsOH
52	 Fum
53	 2TsOH

Tabla 51

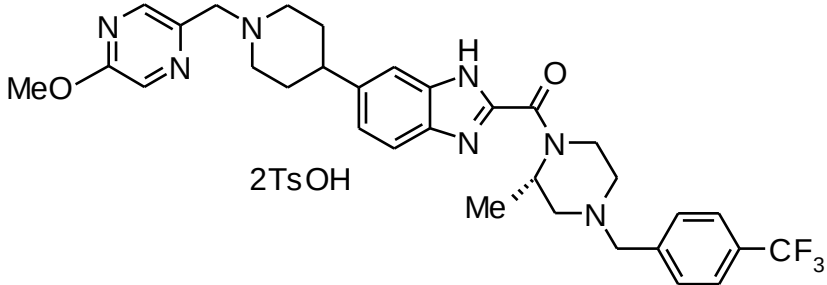
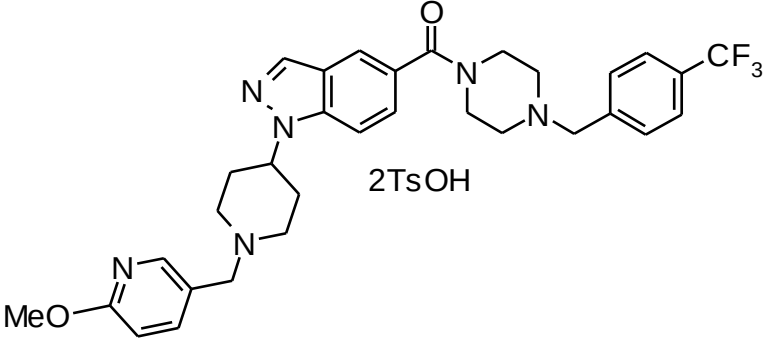
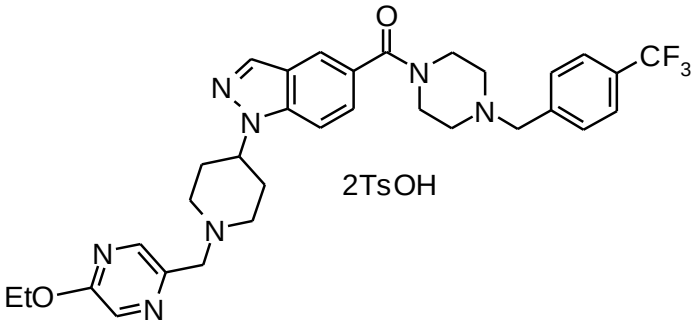
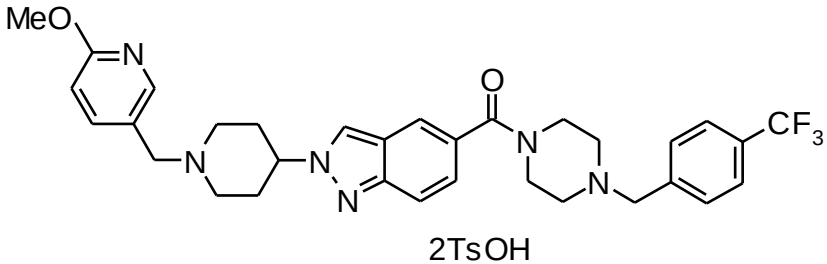
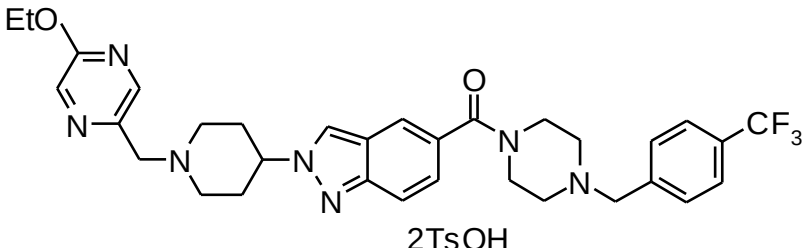
Ex	Estr.
54	 2TsOH
55	 2TsOH
56	 2TsOH
57	 2TsOH
58	 2TsOH

Tabla 52

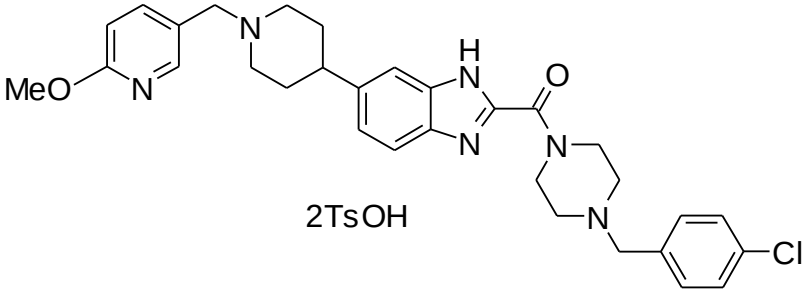
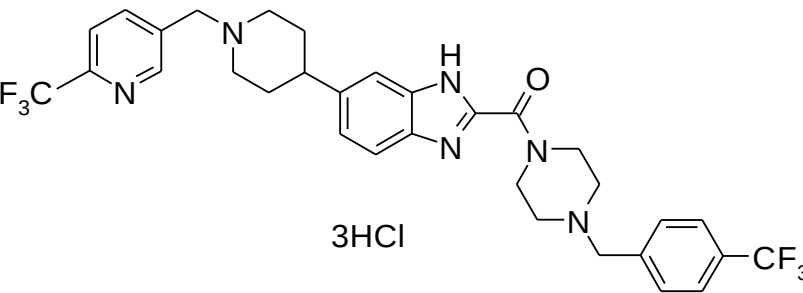
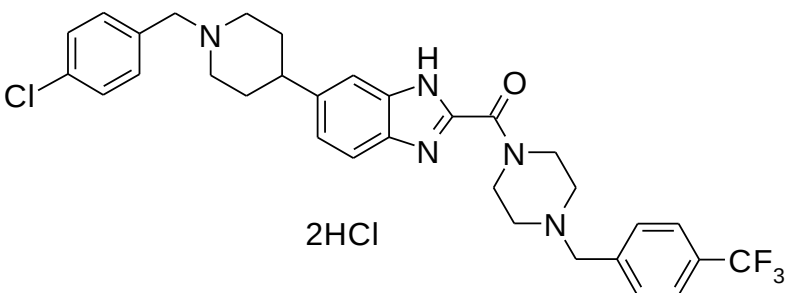
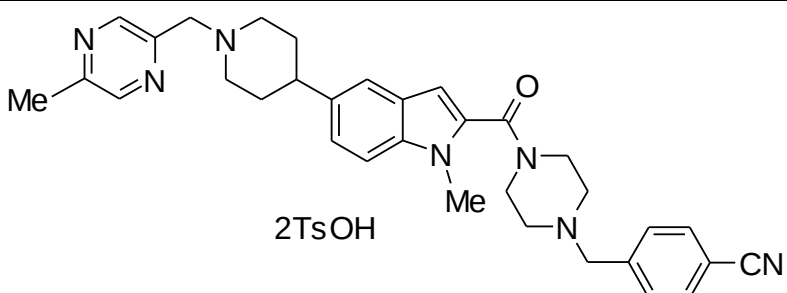
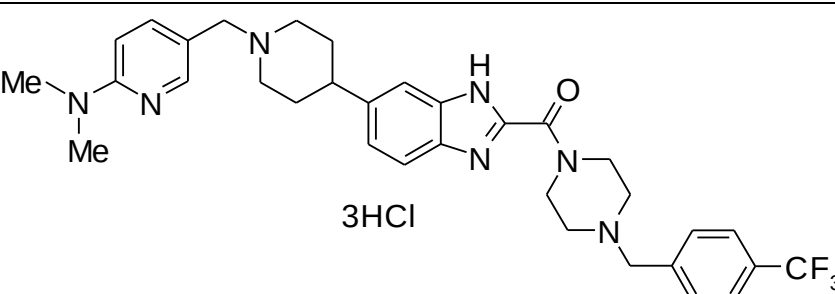
Ex	Estr.
59	 2TsOH
60	 3HCl
61	 2HCl
62	 2TsOH
63	 3HCl

Tabla 53

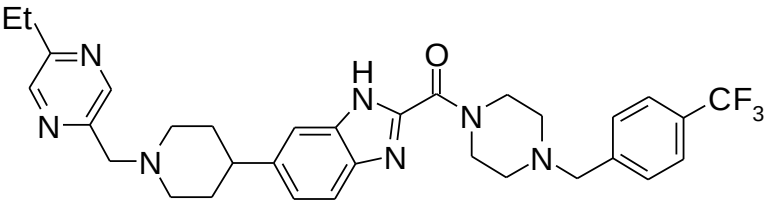
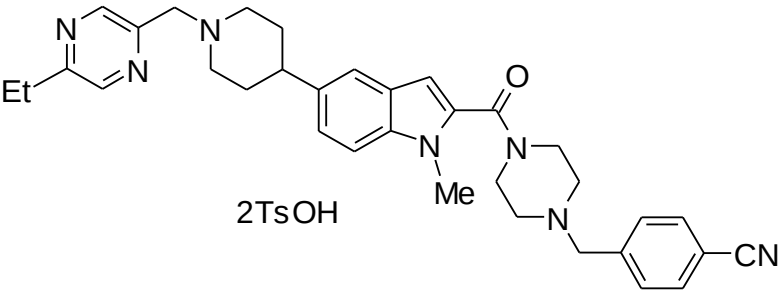
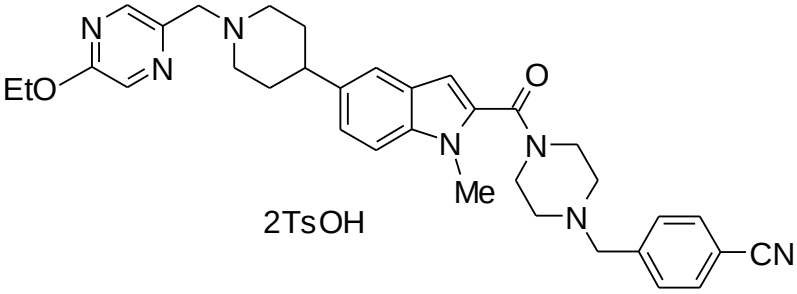
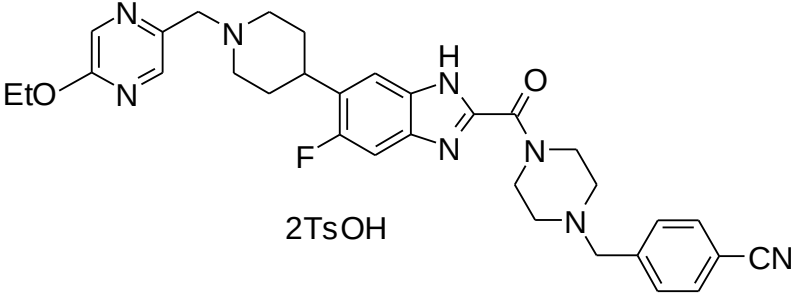
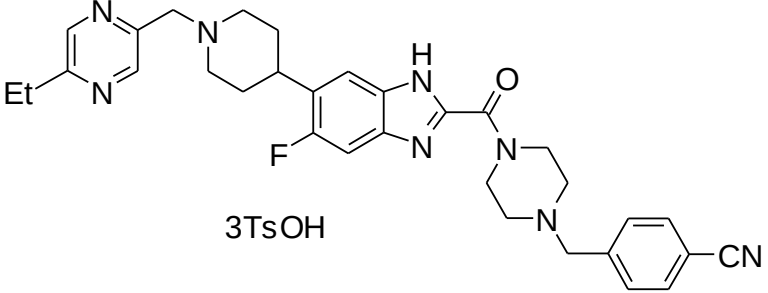
Ex	Estr.
64	 3HCl
65	 2TsOH
66	 2TsOH
67	 2TsOH
68	 3TsOH

Tabla 54

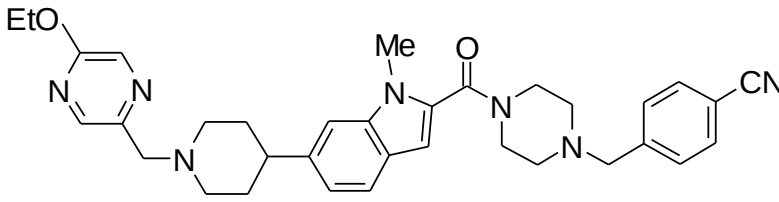
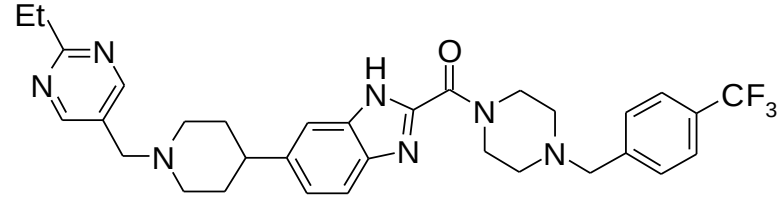
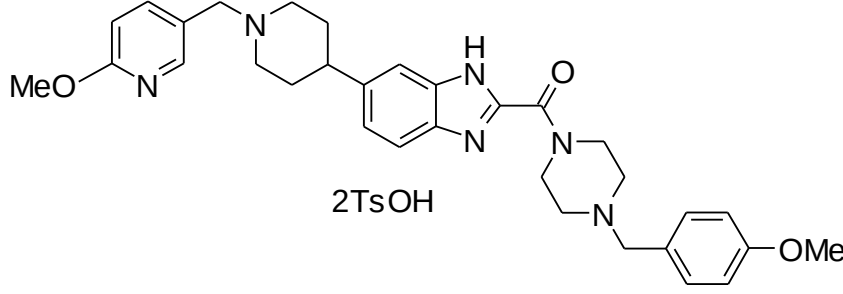
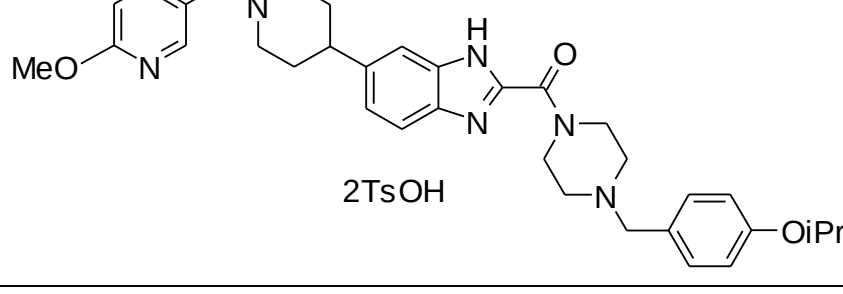
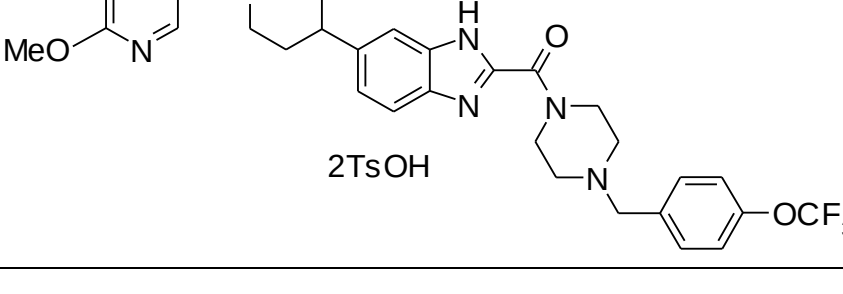
Ex	Estr.
69	 2TsOH
70	 2TsOH
71	 2TsOH
72	 2TsOH
73	 2TsOH

Tabla 55

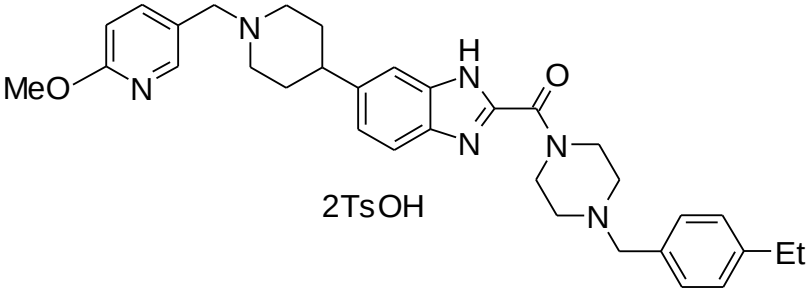
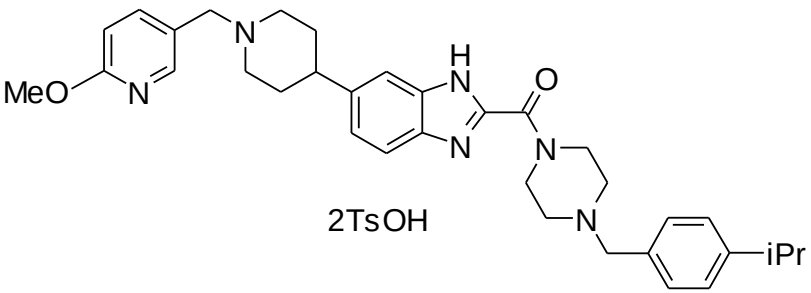
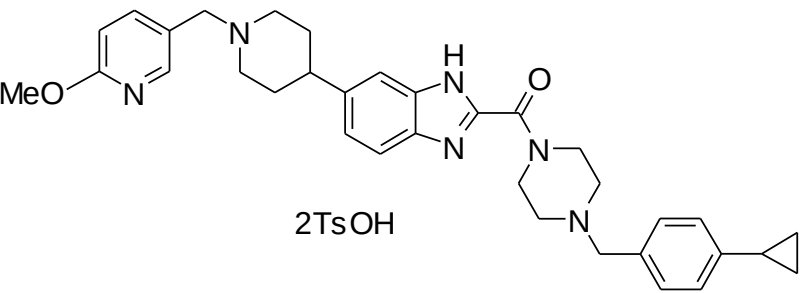
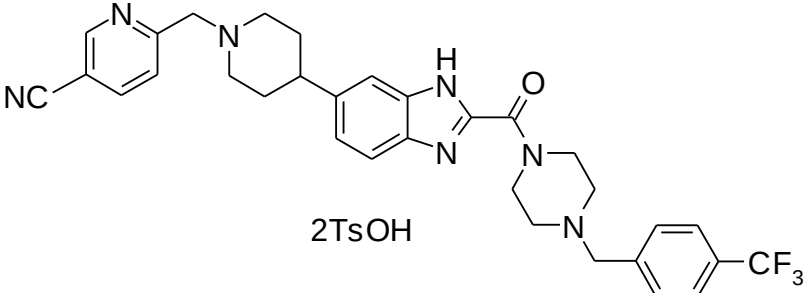
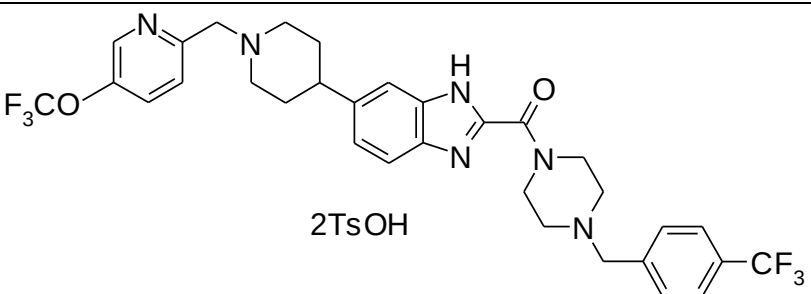
Ex	Estr.
74	 2TsOH
75	 2TsOH
76	 2TsOH
77	 2TsOH
78	 2TsOH

Tabla 56

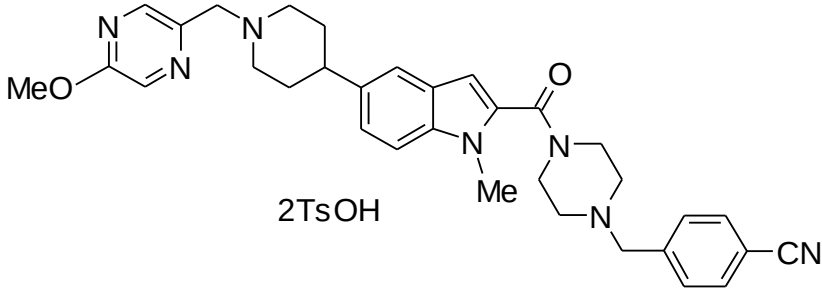
Ex	Estr.
79	 Chemical structure of compound 79: A complex molecule featuring a pyrimidine ring substituted with a methoxy group (MeO) and a piperidine ring. The piperidine ring is connected to a benzene ring, which is further connected to an indole ring. The indole ring is substituted with a methyl group (Me) and a carbonyl group (C=O). The carbonyl group is connected to a piperazine ring, which is further connected to a benzene ring substituted with a cyano group (CN). The structure is labeled with 2TsOH.

Tabla 57

Ej.	Sin.	Dat
1	E1	ESI+: 593; RMN1: 1.98-2.21 (4H, m), 2.38 (6H, s), 2.99-3.09 (1H, m), 3.12-3.27 (2H, m), 3.27-3.58 (8H, m), 3.59-3.68 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.39-4.51 (2H, m), 6.86-6.92 (1H, m), 7.19-7.24 (4H, m), 7.25-7.30 (1H, m), 7.54-7.65 (2H, m), 7.68-7.83 (8H, m), 7.85 (1H, dd, J = 2.8, 8.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.0 Hz); 2 θ (°) = 6.5, 10.1, 15.2, 16.2, 18.6, 19.6, 20.1, 20.8, 23.3, 25.8
2	E2	ESI+: 592
3	E3	ESI+: 592
4	E4	ESI+: 591
5	E5	ESI+: 592
6	E6	ESI+: 610
7	E7	ESI+: 594; RMN1: 2.01-2.22 (4H, m), 2.35 (6H, s), 3.01-3.11 (1H, m), 3.20-3.80 (12H, m), 4.02 (3H, s), 4.47 (2H, s), 4.52 (2H, s), 7.18-7.25 (4H, m), 7.31 (1H, dd, J = 1.6, 8.6 Hz), 7.55-7.59 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67-7.73 (4H, m), 7.75-7.78 (2H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 8.31-8.35 (2H, m); 2 θ (°) = 6.2, 6.7, 13.3, 15.2, 16.4, 19.0, 20.5, 20.9, 22.6, 24.8
8	E8	ESI+: 578; RMN1: 2.06-2.29 (4H, m), 2.62 (3H, s), 3.06-3.95 (13H, m), 4.54 (2H, s), 4.57 (2H, s), 7.40 (1H, dd, J = 1.6, 8.6 Hz), 7.59-7.65 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.78-7.88 (4H, m), 8.62-8.71 (2H, m)
9	E1	ESI+: 593
10	E1	ESI+: 594
11	E3	ESI+: 593
12	E1	ESI+: 605
13	E3	ESI+: 604
14	E3	ESI+: 592; RMN1: 2.01-2.22 (4H, m), 3.03-3.23 (3H, m), 3.26-3.70 (10H, m), 3.84 (3H, s), 4.31 (2H, s), 4.52-4.57 (2H, m), 7.03-7.07 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 7.48-7.52 (2H, m), 7.59-7.63 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.80-7.86 (4H, m)
15	E1	ESI+: 592

Tabla 58

Ej.	Sin.	Dat
16	E3	ESI+: 591
17	E1	ESI+: 606
18	E1	ESI+: 607; RMN1: 2.00-2.23 (4H, m), 2.36 (6H, s), 3.03-3.14 (1H, m), 3.15-3.26 (2H, m), 3.27-3.78 (10H, m), 3.95 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.48 (2H, s), 6.88-6.93 (1H, m), 7.19-7.25 (4H, m), 7.28 (1H, dd, J = 1.5, 8.6 Hz), 7.49-7.54 (1H, m), 7.65-7.83 (9H, m), 7.85 (1H, dd, J = 2.5, 8.7 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz)
19	E1	ESI+: 607; RMN1: 1.95-2.21 (4H, m), 2.36 (6H, s), 3.00-3.11 (1H, m), 3.14-3.25 (2H, m), 3.25-3.74 (10H, m), 3.93-3.98 (6H, m), 4.35 (2H, s), 4.52 (2H, s), 6.89-6.93 (1H, m), 7.19-7.25 (4H, m), 7.38 (1H, dd, J = 1.4, 8.7 Hz), 7.58-7.63 (2H, m), 7.67-7.73 (4H, m), 7.73-7.83 (4H, m), 7.85 (1H, dd, J = 2.5, 8.7 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz)
20	E1	ESI+: 591
21	E1	ESI+: 575
22	E3	ESI+: 577
23	E1	ESI+: 550; RMN1: 1.96-2.11 (2H, m), 2.11-2.20 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.99-3.10 (1H, m), 3.11-3.25 (2H, m), 3.30-3.74 (10H, m), 3.96 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.50 (2H, s), 6.88-6.93 (1H, m), 7.17-7.25 (4H, m), 7.29 (1H, dd, J = 1.6, 8.6 Hz), 7.53-7.58 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.67-7.77 (6H, m), 7.81-7.90 (3H, m), 8.31 (1H, d, J = 2.2 Hz)
24	E1	ESI+: 611
25	E1	ESI+: 592
26	E1	ESI+: 611
27	E1	ESI+: 611
28	E1	ESI+: 594
29	E1	ESI+: 594
30	E1	ESI+: 594
31	E1	ESI+: 606
32	E5	ESI+: 606
33	E1	ESI+: 606
34	E1	ESI+: 620

Tabla 59

Ej.	Sin.	Dat
35	E1	ESI+: 593; RMN1: 1.94-2.08 (2H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.92-3.03 (1H, m), 3.07-3.51 (10H, m), 3.58-3.68 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.41 (2H, s), 6.86-6.91 (1H, m), 7.20-7.24 (4H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.67-7.81 (8H, m), 7.84 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.26-8.34 (2H, m), 8.41 (1H, s)
36	E36	ESI+: 593; RMN1: 1.93-2.07 (2H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 2.36 (6H, s), 3.00-3.09 (1H, m), 3.11-3.52 (10H, m), 3.62-3.68 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.36 (2H, s), 4.47 (2H, s), 6.88-6.91 (1H, m), 7.03-7.07 (1H, m), 7.21-7.25 (4H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 7.67-7.86 (9H, m), 8.29-8.34 (2H, m), 8.49 (1H, d, J = 7.2 Hz)
37	E1	ESI+: 605; RMN1: 1.96-2.11 (2H, m), 2.12-2.23 (2H, m), 2.35 (6H, s), 2.98-3.10 (1H, m), 3.14-3.25 (2H, m), 3.25-3.80 (10H, m), 3.96 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.44 (2H, s), 6.88-6.93 (1H, m), 7.18-7.25 (4H, m), 7.27 (1H, dd, J = 1.5, 8.5 Hz), 7.31-7.39 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.52-7.57 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67-7.74 (4H, m), 7.85 (1H, dd, J = 2.5, 8.7 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.2 Hz)
38	E1	ESI+: 611; RMN1: 1.98-2.21 (4H, m), 2.35 (6H, s), 2.99-3.10 (1H, m), 3.14-3.25 (2H, m), 3.25-3.75 (10H, m), 3.96 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.59 (2H, s), 6.89-6.94 (1H, m), 7.18-7.25 (4H, m), 7.30 (1H, dd, J = 1.6, 8.6 Hz), 7.55-7.59 (1H, m), 7.61-7.75 (7H, m), 7.82-7.91 (2H, m), 8.32 (1H, d, J = 2.3 Hz)
39	E1	ESI+: 594
40	E1	ESI+: 594
41	E7	ESI+: 610
42	E1	ESI+: 580
43	E1	ESI+: 593

Tabla 60

Ej.	Sin.	Dat
44	E1	ESI+: 607; RMN1: 2.15-2.37 (4H, m), 2.36 (9H, s), 3.17-3.62 (11H, m), 3.63-3.73 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.48 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.16 (1H, s), 7.20-7.25 (6H, m), 7.66-7.79 (10H, m), 7.85 (1H, dd, J = 2.5, 8.6 Hz), 8.11 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 2.5 Hz), 9.23 (1H, s)
45	E1	ESI+: 588
46	E7	ESI+: 589
47	E7	ESI+: 573
48	E1	ESI+: 563
49	E1	ESI+: 593; RMN1: 1.91-2.06 (2H, m), 2.06-2.25 (2H, m), 2.36 (6H, s), 2.91-3.04 (1H, m), 3.11-3.72 (12H, m), 3.95 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.47 (2H, s), 6.86-6.98 (3H, m), 7.19-7.25 (4H, m), 7.53-7.57 (1H, m), 7.67-7.82 (8H, m), 7.84 (1H, dd, J = 2.5, 8.7 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.50 (1H, d, J = 7.3 Hz)
50	E7	ESI+: 594; RMN1: 1.94-2.09 (2H, m), 2.09-2.25 (2H, m), 2.36 (6H, s), 2.94-3.09 (1H, m), 3.09-3.84 (12H, m), 4.02 (3H, s), 4.34-4.58 (4H, m), 6.89-6.99 (2H, m), 7.18-7.27 (4H, m), 7.53-7.60 (1H, m), 7.66-7.86 (8H, m), 8.29-8.37 (2H, m), 8.51 (1H, d, J = 7.3 Hz)
51	E7	ESI+: 578
52	E5	ESI+: 610
53	E1	ESI+: 607
54	E7	ESI+: 608
55	P21, E1	ESI+: 593
56	P21, E7	ESI+: 608
57	P21, E1	ESI+: 593; RMN1: 2.36 (6H, s), 2.40-2.58 (4H, m), 3.19-3.77 (12H, m), 3.98 (3H, s), 4.34-4.57 (4H, m), 4.86-4.97 (1H, m), 6.93-7.01 (1H, m), 7.19-7.26 (4H, m), 7.34-7.42 (1H, m), 7.66-7.81 (9H, m), 7.89-7.99 (2H, m), 8.35 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.46 (1H, s)

Tabla 61

Ej.	Sin.	Dat
58	P21, E7	ESI+: 608; RMN1: 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.36 (6H, s), 2.39-2.73 (4H, m), 3.18-3.85 (12H, m), 4.41-4.53 (6H, m), 4.87-4.98 (1H, m), 7.19-7.25 (4H, m), 7.36-7.44 (1H, m), 7.67-7.81 (9H, m), 7.92-7.98 (1H, m), 8.28-8.33 (2H, m), 8.43-8.57 (1H, m)
59	E59	ESI+: 559
60	E3	ESI+: 631
61	E3	ESI+: 596
62	E7	ESI+: 548
63	E3	ESI+: 606
64	E8	ESI+: 592
65	E7	ESI+: 562
66	E7	ESI+: 578 RMN2: 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.85-2.06 (4H, m), 2.29 (6H, s), 2.83-2.95 (1H, m), 3.06-3.70 (12H, m), 3.76 (3H, s), 4.34-4.67 (4H, m), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.61-6.82 (1H, m), 7.06-7.13 (4H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.44-7.55 (5H, m), 7.61-7.80 (2H, m), 7.85-8.09 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.66-9.79 (1H, m), 9.86-10.19 (1H, m)
67	E7	ESI+: 583
68	E7	ESI+: 567
69	E7	ESI+: 578 RMN2: 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.89-2.10 (4H, m), 2.29 (6H, s), 2.88-3.00 (1H, m), 3.02-3.69 (12H, m), 3.76 (3H, s), 4.26-4.63 (4H, m), 4.41 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.61-6.79 (1H, m), 6.96-7.03 (1H, m), 7.06-7.14 (4H, m), 7.32 (1H, s), 7.44-7.51 (4H, m), 7.57 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62-7.81 (2H, m), 7.85-8.10 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.67-9.81 (1H, m), 9.89-10.16 (1H, m); 2 θ (°) = 3.6, 7.2, 10.9, 16.1, 16.7, 17.2, 19.2, 20.9, 22.8, 26.6
70	E7	ESI+: 592
71	E59	ESI+: 555
72	E59	ESI+: 583
73	E59	ESI+: 609
74	E59	ESI+: 553
75	E59	ESI+: 567

Tabla 62

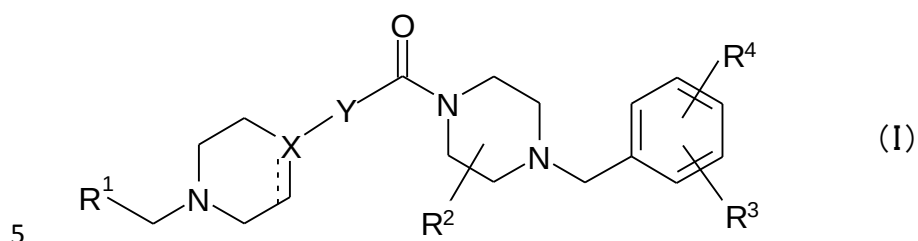
Ej.	Sin.	Dat
76	E59	ESI+: 565
77	E1	ESI+: 588
78	E7	ESI+: 647
79	E7	ESI+: 564 RMN2: 1.84-2.07 (4H, m), 2.29 (6H, s), 2.82-2.94 (1H, m), 3.08-3.68 (12H, m), 3.75 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.21-4.66 (4H, m), 6.57-6.80 (1H, m), 7.06-7.13 (4H, m), 7.12-7.19 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.44-7.54 (5H, m), 7.58-7.79 (2H, m), 7.84-8.10 (2H, m), 8.41 (1H, d, J = 1.2Hz), 8.46 (1H, d, J = 1.3Hz), 9.64-9.83 (1H, m), 9.87-10.16 (1H, m); 2 θ (°) = 7.5, 9.8, 13.2, 14.7, 15.6, 16.9, 18.8, 19.5, 20.0, 22.6

Aplicabilidad industrial.

- El compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales de la presente invención posee
- 5 un excelente efecto inhibitorio del Complejo I y efecto de activación de AMPK, y puede usarse como un agente para el tratamiento de cáncer de mama, en particular, cáncer de mama en el cual no se expresa el MCT4, y entre otros, cáncer de mama positivo para la mutación PIK3CA en el cual el MCT4 no se expresa.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales:



en la fórmula,

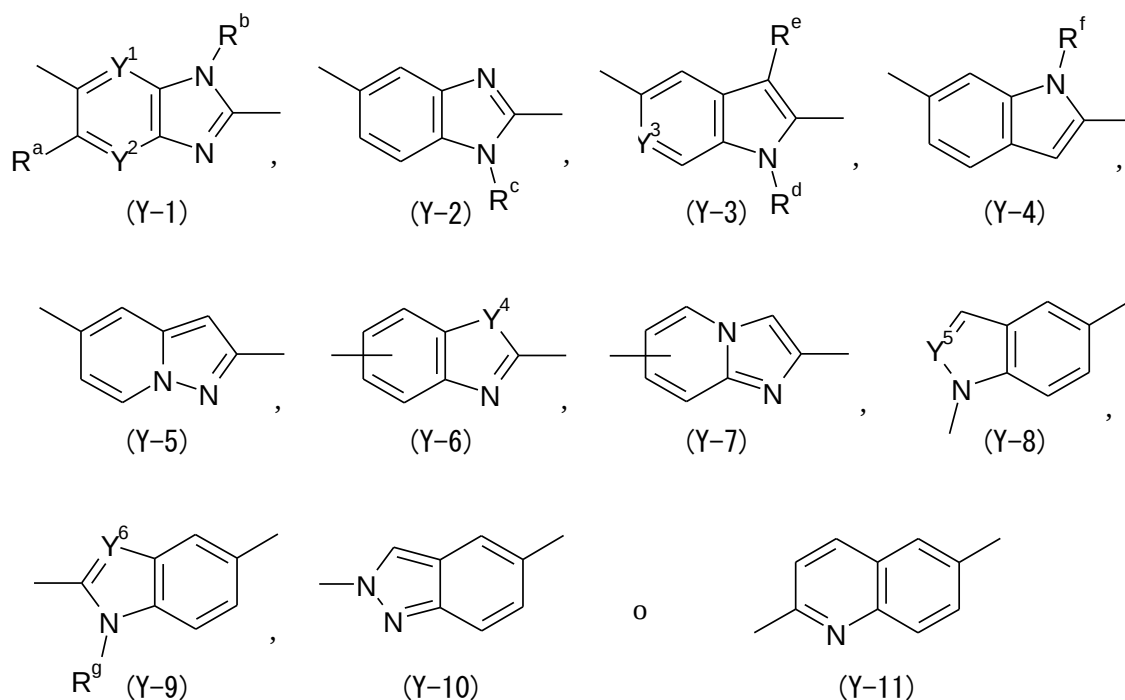
- R^1 es arilo o heteroarilo que contiene nitrógeno monocíclico, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, $-O-$ alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, $-O-$ halógeno-alquilo inferior, $-CN$, dimetilamino y cicloalquilo;
- 10

X es CH, N o C;

⋮

- es i) un enlace simple en el caso donde X es CH o N y ii) un enlace doble en el caso donde X es C;
- 15

Y es un grupo cíclico descrito a continuación:



aquí,

Y^1 es CR^h o N,

Y^2 es CR^i o N,

5 siempre que Y^1 y Y^2 no sean N al mismo tiempo,

R^a , R^h y R^i , que son iguales o diferentes entre sí, son H o halógeno,

R^b es H o alquilo inferior,

R^c es alquilo inferior,

Y^3 es CH o N,

10 R^d y R^e , que son iguales o diferentes entre sí, son H o alquilo inferior,

R^f es H o alquilo inferior,

Y^4 es O o S,

Y^5 es CH o N,

Y^6 es CH o N,

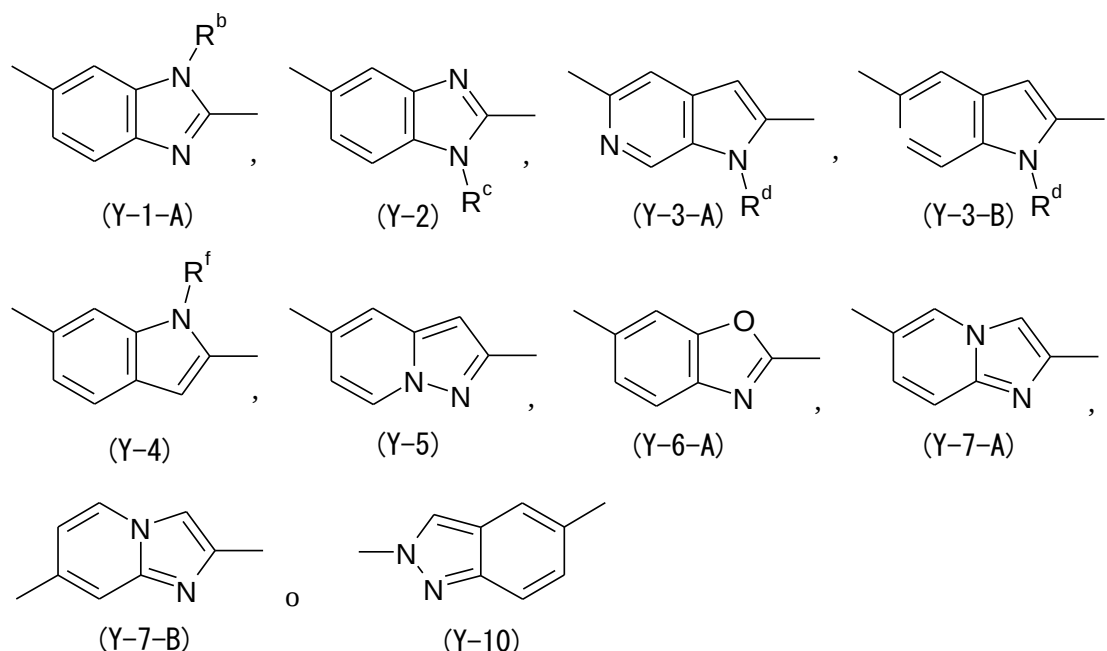
15 R^g es H o alquilo inferior,

R^2 es H o alquilo inferior, y

R^3 y R^4 , que son iguales o diferentes entre sí, son H, halógeno, alquilo inferior, –O–alquilo inferior, halógeno–alquilo inferior, –O–halógeno–alquilo inferior,

cicloalquilo, o $-\text{CN}$, o R^3 y R^4 pueden formar 2,2-difluor-1,3-benzodioxol mediante la unión entre sí con el anillo benceno al cual R^3 y R^4 están enlazados.

2. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^2 es H.
- 5 3. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 2, donde X es CH.
4. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 3, donde Y es



10

5. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 4, donde R^b es H o metilo, R^c es metilo, R^d es metilo, y R^f es metilo.
6. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 5, donde R^3 es H o halógeno, R^4 es halógeno-alquilo inferior, $-\text{O}-$ alquilo inferior, o $-\text{CN}$, o R^3 y R^4 forman 2,2-difluor-1,3-benzodioxol mediante la unión entre sí con el anillo benceno al cual R^3 y R^4 están enlazados.
7. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 6,

15

donde R¹ es fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior y –O–alquilo inferior.

8. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es seleccionado del grupo que consiste en:

(5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,

(5-{1-[(5-metoxipirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,

10 (6-{1-[(5-metilopirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,

(7-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metilo]piperidin-4-il}imidazo[1,2-a]piridin-2-il){4-[4-(trifluormetilo)bencil]piperazin-1-il}metanona,

4-({4-[(5-{1-[(5-etoxipirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}-1-metilo-1H-indol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}metilo)benzonitrilo,

4-({4-[(6-{1-[(5-etoxipirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}-1-metilo-1H-indol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}metilo)benzonitrilo, y

4-({4-[(5-{1-[(5-metoxipirazin-2-il)metilo]piperidin-4-il}-1-metilo-1H-indol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}metilo)benzonitrilo.

20 9. Una composición farmacéutica, que comprende:

el compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1; y
un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que es una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer de mama.

25 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10,

donde el cáncer de mama es cáncer de mama en el cual MCT4 no se expresa.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10,
donde el cáncer de mama es cáncer de mama positivo para la mutación
PIK3CA en el cual MCT4 no se expresa.
13. Uso del compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1
5 para la elaboración de la composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer
de mama.
14. Uso del compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1
para el tratamiento de cáncer de mama.
15. El compuesto o una de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1 para el
10 tratamiento de cáncer de mama.
16. Un método para el tratamiento de cáncer de mama, que comprende:
la administración, a un sujeto, de una cantidad eficaz del compuesto o una
de sus sales de acuerdo con la reivindicación 1.

RESUMEN

Problema.

Se provee un compuesto que es útil como un agente para el tratamiento de cáncer de mama.

5 Medios para la solución.

Como consecuencia de intensivos estudios sobre un compuesto que tiene el efecto inhibitorio del Complejo I y el efecto de activación de AMPK, los presentes inventores hallaron que un compuesto de amida heterocíclica aromática que contiene nitrógeno bicíclico de la presente invención posee excelentes efectos
10 inhibitorios del Complejo I y el efecto de activación de AMPK; además, tiene un efecto inhibitorio de la proliferación celular con respecto no solo a estirpes celulares de cáncer de mama positivas para la mutación PIK3CA humana en las cuales MCT4 no se expresa, sino, además, estirpes celulares de cáncer de mama humanas que no tienen la mutación de PIK3CA donde MCT4 no se expresa; y
15 exhibe un efecto antitumoral en una célula de la estirpe celular de cáncer de mama positiva para la mutación PIK3CA humana MDA-MB-453 en un ratón portador de cáncer en el cual el MCT4 no se expresa, de modo de completar la presente invención. Un compuesto de amida heterocíclica aromática que contiene nitrógeno bicíclico de la presente invención puede usarse como un agente para el
20 tratamiento de cáncer de mama, en particular, cáncer de mama en el cual el MCT4 no se expresa, y entre otros, cáncer de mama positivo para la mutación PIK3CA en el cual el MCT4 no se expresa.

Figura seleccionada: Nil.

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado(s) en

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** y/o **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciliado(s) en la calle 70A No. 4-41, Bogotá, Colombia, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 20

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We) **Astellas Pharma Inc.**

domiciled in **5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411 Japan**

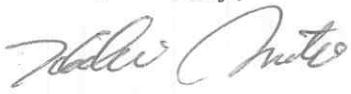
Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: claims or observations on patent applications in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **MARTIN E. TORRES CARDOZO**, domiciled in calle 70A No. 4-41, Bogotá, Colombia, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Tokyo, Japan

this 13th day of July, 2015

Signature 

Name Hiroshi MORITA
Title Vice President, Intellectual Property