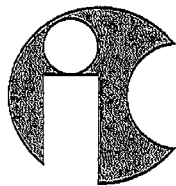


14.94354



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-094354-00000-0000

Fecha: 2014-05-02 17:16:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 176

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



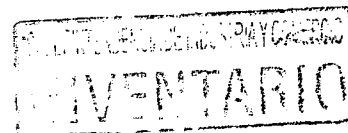
No. 14-094354-00000-0000

Fecha: 2014-05-02 17:16:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 176

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPUESTOS DE 1-ARILCARBONILO-4-OXI-PIPERIDINA ÚTILES
PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO OSAKA, JAPON

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 DE USAQUÉN

22. BOGOTÁ, D.C., _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-094354-00000-0000

Fecha: 2014-05-02 17:16:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 176

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

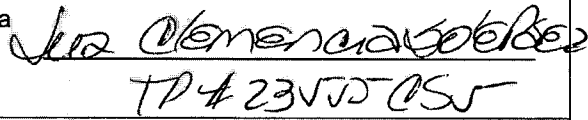


No. 14-094354-00000-0000

Fecha: 2014-05-02 17:16:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 176

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

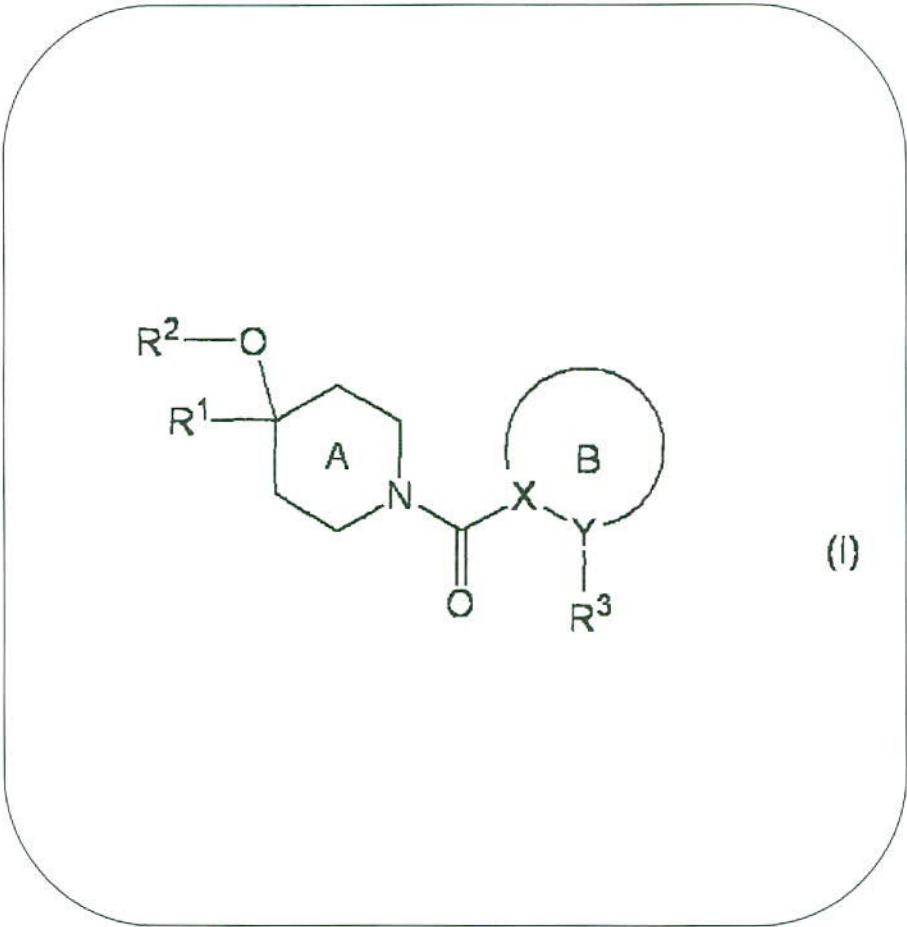
1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/JP2012/076257	Fecha 2012/10/03
Publicación Internacional No.		WO 2013/054822 A1	Fecha 2013/04/18
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
COMPUESTOS DE 1-ARILCARBONILO-4-OXI-PIPERIDINA ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 031/444, A61K 031/506, A61P 025/028, C07D 401/010, C07D 401/014, C07D 405/014, C07D 413/010, C07D 413/014, C07D 417/014, C07D 498/008			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-Ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Osaka	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Japón	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. KOIKE		Tatsuki	Japonés
2. YOSHIKAWA		Masato	Japonés
3. ANDO		Haruhi	Japonés
4. FARNABY		William John	Británico
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Japón		Kanagawa	c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa, 2510012, Japón
2. Japón		Kanagawa	c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa, 2510012, Japón.
3. Japón		Kanagawa	c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa, 2510012, Japón.
4. Japón		Cambridge	c/o TAKEDA CAMBRIDGE LIMITED, 418 Cambridge Science Park Cambridge, CB4 0PA, Reino Unido.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN JAPON		CÓDIGO PAÍS JP	(31) NÚMERO 2011-222741
(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2011/10/07			
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>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.</i>			
☐ 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		
<i>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.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ 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 14-0045554	Fecha 2014/04/29
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)			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma 	
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555	

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 147 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 23 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. ☒ Forma PCT/IB/306. Notificación correspondiente a la inscripción del cambio de nombre de inventor de Haruhi KAMISAKI a Haruhi ANDO	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión de los inventores 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 por \$515.000. 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.

A

FIGURA CARACTERISTICA



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2013/054822 A1

(43) International Publication Date
18 April 2013 (18.04.2013)

(51) International Patent Classification:

C07D 401/10 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 498/08 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)

(74) Agent: **TAKASHIMA, Hajime**; Meiji Yasuda Seimei
Osaka Midosuji Bldg., 1-1, Fushimimachi 4-chome, Chuo-
ku, Osaka-shi, Osaka, 5410044 (JP).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(21) International Application Number:

PCT/JP2012/076257

(22) International Filing Date:

3 October 2012 (03.10.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

2011-222741 7 October 2011 (07.10.2011) JP

(71) Applicant: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COM-
PANY LIMITED** [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045 (JP).

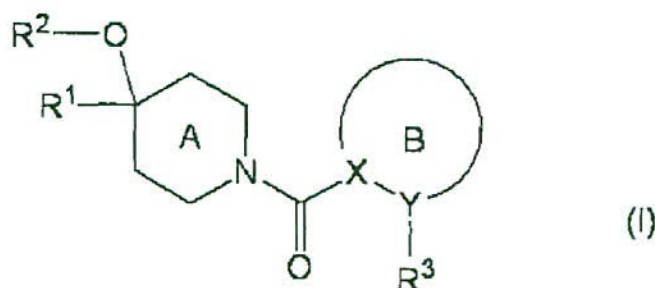
(72) Inventors: **KOIKE, Tatsuki**; c/o TAKEDA PHARMA-
CEUTICAL COMPANY LIMITED, 26-1, Muraoka-Hi-
gashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa, 2510012 (JP).
YOSHIKAWA, Masato; c/o TAKEDA PHARMACEUT-
ICAL COMPANY LIMITED, 26-1, Muraoka-Higashi 2-
chome, Fujisawa-shi, Kanagawa, 2510012 (JP). **KAMI-
SAKI, Haruhi**; c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome,
Fujisawa-shi, Kanagawa, 2510012 (JP). **FARNABY, Wil-
liam John**; c/o TAKEDA CAMBRIDGE LIMITED, 418
Cambridge Science Park Cambridge, CB4 0PA (GB).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

(54) Title: 1 - ARYLCARBONYL - 4 - OXY - PIPERIDINE COMPOUNDS USEFUL FOR THE TREATMENT OF NEURODE-
GENERATIVE DISEASES



(57) Abstract: The present invention provides a compound useful as an agent for the prophylaxis or treatment of neurodegenerative disease and the like, or a salt thereof. The present invention relates to a compound represented by the formula (I) wherein each sym-
bol is as defined in the specification, or a salt thereof.

WO 2013/054822 A1

133350

DESCRIPCIÓN**COMPUESTOS DE 1-ARILCARBONILO-4-OXI-PIPERIDINA ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS****Campo técnico**

[0001]

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que tiene una acción inhibidora de la 24-hidroxisilasa de colesterol (abreviada a veces en esta memoria descriptiva, como "CH24H"), composiciones farmacéuticas que lo comprenden, y similares.

[0002]

(Antecedentes de la invención)

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por la deposición de la proteína amiloide β (A β), la acumulación de tau fosforilada en una célula nerviosa (maraña neurofibrilar), y la muerte de células nerviosas. En años recientes, el número de pacientes con Alzheimer está aumentando debido al envejecimiento, pero un método de tratamiento eficaz no se ha desarrollado todavía. Los fármacos terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer que se usan actualmente en el frente médico son principalmente inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE). Si bien los inhibidores de AChE proveen un cierto nivel confirmado de utilidad, puesto que su finalidad es suplementar la acetilcolina deprimida, el tratamiento con inhibidor de la AChE es meramente una terapia sintomática. Por lo tanto, ha sido muy deseable el desarrollo rápido de un remedio básico y fármaco profiláctico.

[0003]

Se ha aclarado que la presencia del alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E (ApoE) que controla el metabolismo del colesterol es un fuerte factor de riesgo de la enfermedad de Alzheimer [documento no patente 1: Science, vol. 261, 921-923, 1993]. Después de este hallazgo, se ha mostrado la correlación entre los polimorfismos genéticos plurales que

llevan la expresión de la proteína que controla el metabolismo del colesterol y la frecuencia de la aparición de la enfermedad de Alzheimer, lo que sugiere la correlación entre el metabolismo del colesterol y la enfermedad de Alzheimer [documento no patente 2: Neurobiol.Aging, vol.24, 421-426, 2003, documento no patente 3: Mol. Psychiatry, vol.8, 635-638, 2003). Además, se ha informado que el Cyp46 (igual al "24-hidroxilasa de colesterol (CH24H)"), que es oxidasa de colesterol específicamente expresada en el cerebro, es un factor de riesgo de la enfermedad de Alzheimer [documento no patente 4: Neurosci. Lett., Vol.328, páginas 9-12, 2002]. Además, también se ha informado que el CypP46 (CH24H) se expresa en la periferia de amiloide depositada en los pacientes de Alzheimer [documento no patente 5: J. Biol. Chem., Vol.279, páginas 34674-34681, 2004], 24S-hidroxicolesterol (24-HC), que es un metabolito de la misma, aumenta en el fluido de la médula espinal del cerebro (CSF) de los pacientes con Alzheimer [documento no patente 6: Neurosci. Lett, vol.324, páginas 83-85, 2002, documento no patente 7: Neurosci. Lett, vol.397, páginas 83-87, 2006] y que el 24-HC induce la muerte celular de células SH-SY5Y, que es una cepa de neuroblastos humanos [documento no patente 8: Brain Res., vol.818, páginas. 171-175, 1999], y que las ratas tratadas con 24-HC en el ventrículo cerebral mostraron un deterioro de la memoria de corto plazo, que se observa comúnmente en la enfermedad de Alzheimer, lo que sugiere que las neuronas del hipocampo fueron dañadas por el 24-HC [documento no patente 9: Neuroscience, vol.164, páginas 398-403, 2009]. Estos hallazgos sugieren que el Cyp46 (CH24H) está profundamente involucrado en la patología de la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, un compuesto que inhiba la actividad de Cyp46 (CH24H) (es decir, un inhibidor de Cyp46 (CH24H) suprime la muerte de células nerviosas, el aumento de A β , la inflamación intracerebral y similares, observados en la enfermedad de Alzheimer, por el hecho de disminuir el 24-HC intracerebral, y es prometedor como un fármaco terapéutico o profiláctico que muestre no sólo una

mejora de los síntomas, sino también una supresión de la progresión. Además, se ha informado que el inhibidor de AchE clínicamente utilizado como un fármaco terapéutico para la enfermedad de Alzheimer muestra un efecto de mejora sobre los trastornos de la memoria inducidos por el A β en los ratones [documento no patente 10: British Journal of Pharmacology, vol.149, páginas 998-1012 , 2006], y el inhibidor de Cyp46 (CH24H) muestra un efecto de mejora para los trastornos de la memoria en el modelo animal de sobreexpresión de A β (ratón transgénico APP, ratón transgénico doble APP/PS1, etc.) es prometedor como un fármaco terapéutico para la enfermedad de Alzheimer.

[0004]

Como concepto de la "etapa preliminar" de la enfermedad de Alzheimer, se ha propuesto un deterioro cognitivo leve, y se afirma que aproximadamente la mitad de los que tienen este trastorno progresan hacia la enfermedad de Alzheimer en el futuro. En los últimos años, se ha informado que el 24-HC aumenta no sólo en pacientes con la enfermedad de Alzheimer, sino también en el CSF de pacientes con deterioro cognitivo leve [documento no patente 7: Neurosci. Lett., Vol.397, páginas 83-87, 2006]. Este hallazgo sugiere que el Cyp46 (CH24H) interviene en la patología del deterioro cognitivo leve, y por lo tanto, un inhibidor de Cyp46 (CH24H) es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico para la enfermedad de Alzheimer o un fármaco profiláctico para la progresión hacia la enfermedad de Alzheimer.

[0005]

Por otra parte, en años recientes, se ha informado que el 24-HC en la sangre aumenta antes de la expresión de los síntomas en un modelo de encefalomiелitis autoinmune, que es un modelo animal de esclerosis múltiple, que es una de las enfermedades de desmielinización en el sistema nervioso central [documento Patente 11: J. Neurosci. Res., Vol.85, páginas 1499-1505, 2007]. La esclerosis múltiple se desarrolla a menudo en las personas más jóvenes de aproximadamente 30 años de edad, y se desarrolla escasamente

en las personas mayores de 60 años o más. También se ha informado que el 24-HC aumenta en pacientes con esclerosis múltiple con edades de 21 a 50 [documento no patente 12: Neurosci. Lett., Vol.331, páginas 163-166, 2002]. Estos hallazgos sugieren que el Cyp46 (CH24H) está implicado en la patología de la esclerosis múltiple, y por lo tanto, un inhibidor de Cyp46 (CH24H) es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico o profiláctico para la esclerosis múltiple.

[0006]

La lesión cerebral traumática (también conocida como TBI (Traumatic brain injury) en la presente memoria descriptiva) es una condición que ejerce una influencia extremadamente perjudicial sobre la salud del individuo, para lo cual no se ha establecido una cura efectiva. En el proceso de reparación después del daño tisular en el TBI, se ha sugerido la reconstrucción de la membrana de las células nerviosas y la distribución de colesterol intracerebral activada junto con el crecimiento de las células gliales [documento no patente 13: Proc. Natl. Acad. Sci. USA., vol.102, páginas 8333-8338, 2005]. En un modelo de TBI de rata, se ha informado sobre una mayor expresión de Cyp46 (CH24H) después del trauma [Documento No Patente 14: J. Neurotrauma, vol. 25, páginas 1087-1098, 2008]. Por otra parte, también se ha informado que el 24-HC daña las células nerviosas [Documento No Patente 8: Brain Res., vol.818, páginas 171-175, 1999], y, por lo tanto, un inhibidor de Cyp46 (CH24H) es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico o profiláctico para la TBI.

[0007]

Como un significado patológico del 24-HC en las enfermedades neurodegenerativas, se ha informado sobre una acción que refuerza la expresión inflamatoria de los genes en las células nerviosas [documento no patente 15: NeuroReport, vol.16, páginas 909-913, 2005]. Además, se sugiere que una reacción de inflamación intracerebral acompañada por la activación de células gliales es una característica de un cambio patológico de las enfermedades neurodegenerativas

[documento no patente 16: Glia, vol.50, páginas 427-434, 2005]. En años recientes, también se ha informado sobre un efecto terapéutico mediante la supresión de la inflamación intracerebral para enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica y similares [documento no patente 17: Mol. Neurodegeneration, vol. 4, páginas 47-59, 2009]. Por lo tanto, la supresión de la inflamación intracerebral mediante la disminución de 24-HC por la inhibición de Cyp46 (CH24H) es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico o profiláctico para las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, el infarto cerebral, glaucoma, esclerosis lateral amiotrófica y similares.

[0008]

El glaucoma es la causa principal de la ceguera, y se la considera un problema social serio. Sin embargo, la presión intraocular normal de tipo estenosis de campo, que es el principal síntoma de la enfermedad, no tiene cura eficaz. En los últimos años, también se ha informado que el polimorfismo genético de Cyp46 (CH24H) asociado con un elevado 24-HC en la sangre está relacionado con el riesgo de la aparición de glaucoma [documento no patente 18: Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Vol.50, páginas 5712-5717, 2009], y que un inhibidor de Cyp46 (CH24H) es prometedor como fármaco terapéutico o profiláctico para el glaucoma.

[0009]

El espasmo es una enfermedad que se presenta en accesos junto con una excitación eléctrica anormal de las células nerviosas intracerebrales. El espasmo también es uno de los hallazgos clínicos característicos de la enfermedad de Alzheimer [documento no patente 19: Epilepsia, vol.47, páginas 867-872, 2006], y se ha informado que el espasmo se desarrolla frecuentemente en ratones transgénicos dobles APP/PS1 que es un tipo de modelo de la enfermedad de Alzheimer debido a la sobreexpresión de A β [documento No Patente 20: J. Neurosci, vol. 29, páginas 3453-3462, 2012.].

11

Se ha informado que la carbamazepina, que es un fármaco terapéutico para los espasmos, muestra un efecto mejorador de la memoria a corto plazo en una prueba de laberinto en la que se utiliza el modelo de espasmo de ratón [Documento No Patente 21: J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, vol. 48, páginas 459-468, 1985]. Por lo tanto, en el modelo animal con síntomas de espasmos, un inhibidor de Cyp46 (CH24H) que muestre un efecto mejorador de la memoria a corto plazo, es prometedor como fármaco terapéutico o profiláctico para los espasmos.

[0010]

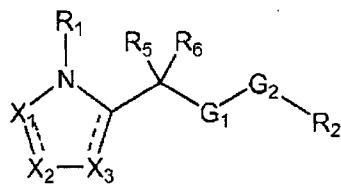
Dado que la esquizofrenia muestra una variedad de síntomas psicológicos, tales como alucinaciones, delirios, excitación, estado maníaco-depresivo y similar, desde diversos ángulos se han desarrollado fármacos terapéuticos para los mismos. En los últimos años, se ha señalado que los cambios en el metabolismo del colesterol están involucrados en el carácter anormal de la actividad neuronal observada en la esquizofrenia [documento no patente 22: J. Psychiatry Neurosci., vol. 36, páginas 47-55, 2011]. Dado que los factores citotóxicos, tales como el estrés oxidativo, también contribuyen a la patología de la esquizofrenia, la toxicidad para las células nerviosas debida al 24-HC puede agravar los síntomas [documento no patente 23: Psychoneuroendocrinology, vol.28, páginas 83-96, 2003]. Por lo tanto, un inhibidor del Cyp46 (CH24H) que inhiba el metabolismo del colesterol de manera de obtener 24-HC en el cerebro, es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico o profiláctico para la esquizofrenia.

[0011]

Ejemplos del compuesto que tiene una estructura similar al presente compuesto incluyen los siguientes compuestos.

El documento de patente 1 revela el siguiente compuesto:

[0012]



[0013]

en donde

X₁, X₂ y X₃ son, de modo independiente, N, O, S, C, o similares;

G₁ es CR_aR_b, NR₇ o heterocicloalquilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido;

G₂ es un enlace simple, alquilo opcionalmente sustituido, o similares;

R₁ es arilo, heteroarilo que contiene nitrógeno, o similares;

R₂ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o similares;

R₃ y R₄ son, de modo independiente, H, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o similares;

R₅, R₆, R₇ y R₈ son, de modo independiente, H, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o similares;

R₅ y R₆ en combinación forman opcionalmente oxo; y

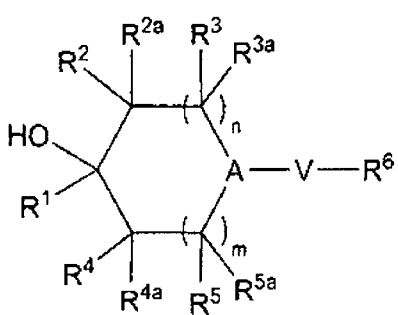
R_a y R_b son, de modo independiente, H, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o similares,

como un agente para el tratamiento de enfermedad inflamatoria, enfermedad de Alzheimer, y similares.

[0014]

El documento de patente 2 revela el siguiente compuesto:

[0015]



[0016]

en donde

V es carbonilo, o similares;

A es N o C(H);

R¹ es H, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, o similares;

R², R^{2a}, R³, R^{3a}, R⁴, R^{4a}, R⁵ y R^{5a} son, de modo independiente, H, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o similares;

R⁶ es -R⁸-OR¹⁰, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o similares;

R⁸ es un enlace simple, alquinileno o alquenileno; y

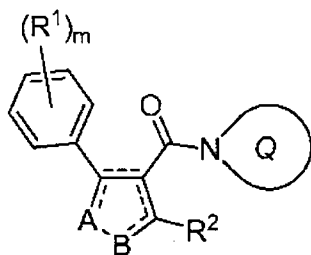
R⁹ y R¹⁰ son, de modo independiente, H, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o similares,

como un agente para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con la edad, y similares.

[0017]

El documento de patente 3 revela el siguiente compuesto:

[0018]



[0019]

en donde

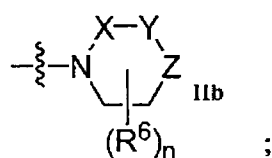
A-B es N-O, O-N o N(H)-N;

R¹ es H, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, hidroxilo, halógeno, o similares;

R² es H, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, o similares;

Q es un anillo que contiene nitrógeno (la siguiente fórmula (IIb) etc.)

[0020]



[0021]

R^6 es H, hidroxilo, arilo, o similares;

X, Y y Z son, de modo independiente, O, NR^7 o CR^7_2 ;

R^7 es H, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alcoxi C_{1-4} , heteroaril-alquilo C_{1-6} , aril-alquilo C_{1-6} , o similares; y

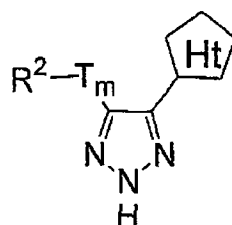
n es 0-3,

como un agente para el tratamiento de enfermedades asociadas con enfermedad inmune, demencia, hipertensión, diabetes, y similares (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer etc.)

[0022]

El documento de patente 4 revela el siguiente compuesto:

[0023]



[0024]

en donde

Ht es un grupo heterocíclico (pirrol-3-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,3]triazol-4-ilo o tetrazol-5-ilo, el pirrol-3-ilo tiene R^3 y $Qn-R^4$ y el [1,2,4]triazol-3-ilo o [1,2,3]triazol-4-ilo tiene R^3 o $Qn-R^4$);

T y Q son, de modo independiente, $-C(O)-$, o similares;

m y n son, de modo independiente, 0-1;

R^2 es R, o similares;

R^3 es R^7 , halógeno, ciano, o similares;

R es un grupo hidrocarbonado C_{1-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{6-10} , heterocicloalquilo C_{3-10} , o similares; y

R^7 es H, un grupo hidrocarbonado C_{1-6} opcionalmente sustituido, o similares,

como un agente para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Alzheimer, y similares.

Listado de documentos**Documento de patente**

[0025]

Documento de patente 1: WO 2009/117421

Documento de patente 2: WO 2008/134547

Documento de patente 3: WO 2008/011453

Documento de patente 4: WO 02/088097

Documento no patente

[0026]

Documento no patente 1: Science, vol. 261, 921-923, 1993

Documento no patente 2: Neurobiol. Aging, vol. 24, 421-426, 2003

Documento no patente 3: Mol. Psychiatry, vol. 8, 635-638, 2003

Documento no patente 4: Neurosci. Lett., vol. 328, páginas 9-12, 2002

Documento no patente 5: J. Biol. Chem., vol. 279, páginas 34674-34681, 2004

Documento no patente 6: Neurosci. Lett., vol. 324, páginas 83-85, 2002

Documento no patente 7: Neurosci. Lett., vol. 397, páginas 83-87, 2006

Documento no patente 8: Brain Res., vol. 818, páginas 171-175, 1999

Documento no patente 9: Neuroscience, vol. 164, páginas 398-403, 2009

Documento no patente 10: British Journal of Pharmacology, vol. 149, páginas 998-1012, 2006

Documento no patente 11: J. Neurosci. Res., vol. 85, páginas 1499-1505, 2007

Documento no patente 12: Neurosci. Lett., vol. 331, páginas 163-166, 2002

Documento no patente 13: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 102, páginas 8333-8338, 2005

Documento no patente 14: J. Neurotrauma, vol. 25, páginas 1087-1098, 2008

Documento no patente 15: NeuroReport, vol. 16, páginas 909-913, 2005

Documento no patente 16: Glia, vol. 50, páginas 427-434, 2005

Documento no patente 17: Mol. Neurodegeneration, vol. 4, páginas 47-59, 2009

Documento no patente 18: Invest. Opthamol. Vis. Sci., vol. 50, páginas 5712-5717, 2009

Documento no patente 19: Epilepsia, vol. 47, páginas 867-872, 2006

Documento no patente 20: J. Neurosci., vol. 29, páginas 3453-3462, 2012

Documento no patente 21: J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, vol. 48, páginas 459-468, 1985

Documento no patente 22: J. Psychiatry Neurosci., vol. 36, páginas 47-55, 2011

Documento no patente 23: Psychoneuroendocrinology, vol. 28, páginas 83-96, 2003

Síntesis de la invención

Problemas a resolver por medio de la invención

[0027]

Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un compuesto que tiene una acción inhibidora de CH24H superior, que es de utilidad como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral, glaucoma, esclerosis múltiple, y similares), epilepsia, esquizofrenia, y similares.

Medios para resolver los problemas

[0028]

Los presentes inventores realizaron estudios intensivos en un intento por resolver el problema antes mencionado y hallaron que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) tiene una acción inhibidora de CH24H superior,

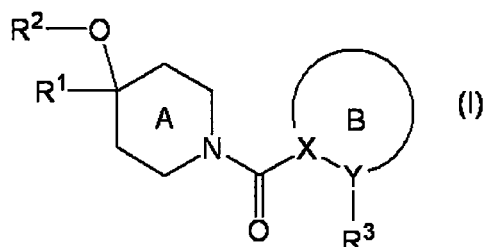
b

que dio como resultado la culminación de la presente invención.

Conforme a ello, la presente invención proporciona lo siguiente.

[1] Un compuesto representado por la fórmula (I):

[0029]



[0030]

en donde

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R³ es un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

el anillo A es un anillo piperidina también opcionalmente sustituido (el anillo piperidina está opcionalmente en puente); y

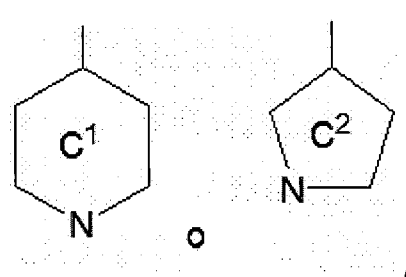
el anillo B es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros también opcionalmente sustituido (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno),
o una sal de los mismos.

[2] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, en donde R³ es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido.

[3] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, en donde R³ es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

[4] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, en donde R³ es un grupo representado por

[0031]



[0032]

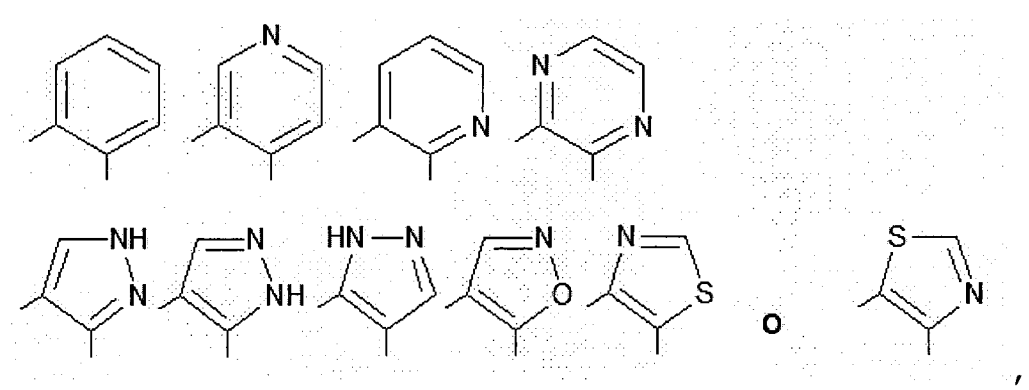
en donde
el anillo C¹ es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y
el anillo C² es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno,
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

[5] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, en donde el anillo B es benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), cualquiera de los cuales es, además de R³ y -C(=O)-anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ y
- (4) un grupo alquilen C₁₋₆-dioxi.

[6] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, en donde el anillo B es

[0033]



[0034]

cualquiera de los cuales, además de R^3 y $-C(=O)$ -anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} y
- (4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi.

[7] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, en donde R^2 es un átomo de hidrógeno.

[8] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo ciano y
- (c) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo ciano y
- (c) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo ciano y
- (c) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;

10

R³ es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

el anillo A es un anillo piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B o un anillo oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B; y

el anillo B es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que, además de R³ y -C(=O)-anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ y
- (4) un grupo alquilen C₁₋₆-dioxo.

[9] (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il) (2,4'-bipiridin-3-il)metanona o una sal de la misma.

[10] 2,4'-bipiridin-3-il (4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona o una sal de la misma.

[11] 2,4'-bipiridin-3-il (4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona o una sal de la misma.

[12] (4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il) (2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona o una sal de la misma.

[13] Un medicamento que comprende el compuesto o sal del punto [1] antes mencionado.

[14] El medicamento del punto [13] antes mencionado, que es un inhibidor de la colesterol 24-hidroxilasa.

[15] El medicamento del punto [13] antes mencionado, que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa.

[16] El medicamento del punto [15] antes mencionado, en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.

[17] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado para usar en la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa.

[18] El compuesto o sal del punto [17] antes mencionado, en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.

[19] Un método para inhibir una colesterol 24-hidroxilasa en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto o sal del punto [1] antes mencionado a un mamífero.

[20] Un método para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto o sal del punto [1] antes mencionado a un mamífero.

[21] El método del punto [20] antes mencionado, en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.

[22] Uso del compuesto o sal del punto [1] antes mencionado para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa.

[23] Uso del punto [22] antes mencionado, en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.

Efecto de la invención

[0035]

El compuesto (I) tiene una acción inhibidora de CH24H superior, que es de utilidad como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral, glaucoma, esclerosis múltiple, y similares), epilepsia, esquizofrenia, y similares.

[0036]

(Descripción detallada de la invención)

En la presente memoria descriptiva, el "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alquilo C₁₋₆" significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alquenilo C₂₋₆" significa, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, 5-hexenilo, o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alquinilo C₂₋₆" significa, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1,1-dimetilprop-2-ino, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, o similares.

[0037]

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alcoxi C₁₋₆" significa, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi, o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alquenil C₂₋₆-oxi" significa, por ejemplo, viniloxi, 1-propeniloxi, 2-propeniloxi, 2-metil-1-propeniloxi, 1-buteniloxi, 2-buteniloxi, 3-buteniloxi, 3-metil-2-buteniloxi, 1-penteniloxi, 2-penteniloxi, 3-penteniloxi, 4-penteniloxi, 4-metil-3-penteniloxi, 1-hexeniloxi, 3-hexeniloxi, 5-hexeniloxi, o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alquinil C₂₋₆-oxi" significa, por ejemplo, etiniloxi, 1-propiniloxi, 2-propiniloxi, 1-butiniloxi, 2-butiniloxi, 3-butiniloxi, 1-pentiniloxi, 2-pentiniloxi, 3-pentiniloxi, 4-pentiniloxi,

1,1-dimetilprop-2-in-1-iloxi, 1-hexiniloxi, 2-hexiniloxi, 3-hexiniloxi, 4-hexiniloxi, 5-hexiniloxi, o similares.

[0038]

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alquilen C₁₋₆-dioxi" significa, por ejemplo, metilendioxo, etilendioxo, o similares.

[0039]

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alcoxi C₁₋₆-carbonilo" significa, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, ter-butoxycarbonilo, o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alquil C₁₋₆-carbonilo" significa, por ejemplo, acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, o similares.

[0040]

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) monoalquil-C₁₋₆-amino" significa, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, ter-butilamino, o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) dialquil C₁₋₆-amino" significa, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, di-ter-butilamino, o similares.

[0041]

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) cicloalquilo C₃₋₈" significa, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) cicloalquilo C₃₋₆" significa, por ejemplo, cicloalquilo que tiene 3 a 6 átomos de carbono, de entre el (grupo) cicloalquilo C₃₋₈ antes mencionado.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) cicloalquil C₃₋₈-oxi" significa, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi, o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) cicloalquil C₃₋₆-oxi" significa, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, o similares.

[0042]

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) cicloalquenilo C₃₋₈" significa, por ejemplo, ciclopropenilo (por ejemplo, 2-ciclopropen-1-ilo), ciclobutenilo (por ejemplo, 2-ciclobuten-1-ilo), ciclopentenilo (por ejemplo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo), ciclohexenilo (por ejemplo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo), o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) cicloalquenil C₃₋₈-oxi" significa, por ejemplo, ciclopropeniloxi (por ejemplo, 2-ciclopropen-1-iloxi), ciclobuteniloxi (por ejemplo, 2-ciclobuten-1-iloxi), ciclopenteniloxi (por ejemplo, 2-ciclopenten-1-iloxi, 3-ciclopenten-1-iloxi), ciclohexeniloxi (por ejemplo, 2-ciclohexen-1-iloxi, 3-ciclohexen-1-iloxi), o similares.

[0043]

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) arilo C₆₋₁₄" significa, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) aril C₆₋₁₄-oxi" significa, por ejemplo, fenoxi, 1-naftiloxi, 2-naftiloxi, o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) aralquilo C₇₋₁₄" significa, por ejemplo, bencilo, fenetilo, o similares.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) aralquil C₇₋₁₄-oxi" significa, por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi, o similares.

[0044]

En la presente memoria descriptiva, el "grupo heterocíclico" implica un grupo heterocíclico aromático o un grupo heterocíclico no aromático.

En la presente memoria descriptiva, el "grupo heterocíclico aromático" implica un grupo heterocíclico

aromático monocíclico o un grupo heterocíclico aromático fusionado.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático monocíclico" incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (de preferencia, de 5 ó 6 miembros) que contiene, como un átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado). Ejemplos del mismo incluyen furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), triazinilo (por ejemplo, 1,2,4-triazin-1-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo), y similares.

[0045]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático fusionado" incluyen un grupo heterocíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros, específicamente, un grupo derivado de un anillo fusionado, en

donde un anillo correspondiente al grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros está fusionado con un hidrocarburo aromático C₆₋₁₄; y un grupo derivado de un anillo fusionado, en donde los anillos correspondientes a los grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros están fusionados. Ejemplos de los mismos incluyen quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 6-quinolilo), isoquinolilo (por ejemplo, 3-isoquinolilo), quinazolilo (por ejemplo, 2-quinazolilo, 4-quinazolilo), quinoxalilo (por ejemplo, 2-quinoxalilo, 6-quinoxalilo), benzofuranilo (por ejemplo, 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo), benzoxazolilo (por ejemplo, 2-benzoxazolilo), benzisoxazolilo (por ejemplo, 7-benzisoxazolilo), benzotiazolilo (por ejemplo, 2-benzotiazolilo), bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-5-ilo), benzotriazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo), indolilo (por ejemplo, indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), indazolilo (por ejemplo, 1H-indazol-3-ilo), pirrolopirazinilo (por ejemplo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-ilo), imidazopiridilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), tienopiridilo (por ejemplo, tieno[2,3-b]piridin-3-ilo), imidazopirazinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo), pirazolopiridilo (por ejemplo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo), pirazolotienilo (por ejemplo, 2H-pirazolo[3,4-b]tiofen-2-ilo), pirazolotriazinilo (por ejemplo, pirazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-3-ilo), y similares.

[0046]

En la presente memoria descriptiva, el "grupo heterocíclico no aromático" implica un grupo heterocíclico no aromático monocíclico o un grupo heterocíclico no aromático fusionado.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático monocíclico" incluyen un

grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (de preferencia, de 5 ó 6 miembros) que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado). Ejemplos de los mismos incluyen azetidínilo (por ejemplo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo), pirrolidínilo (por ejemplo, 1-pirrolidínilo, 2-pirrolidínilo), piperidilo (por ejemplo, piperidino, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo), morfolínilo (por ejemplo, morfolino), tiomorfolínilo (por ejemplo, tiomorfolino), piperazínilo (por ejemplo, 1-piperazínilo, 2-piperazínilo, 3-piperazínilo), oxazolidínilo (por ejemplo, oxazolidin-2-ilo), tiazolidínilo (por ejemplo, tiazolidin-2-ilo), dihidrotiopiranilo (por ejemplo, dihidrotiopiran-3-ilo, dihidrotiopiran-4-ilo), imidazolidínilo (por ejemplo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-3-ilo), oxazolinilo (por ejemplo, oxazolin-2-ilo), tiazolinilo (por ejemplo, tiazolin-2-ilo), imidazolinilo (por ejemplo, imidazolin-2-ilo, imidazolin-3-ilo), dioxolilo (por ejemplo, 1,3-dioxol-4-ilo), dioxolanilo (por ejemplo, 1,3-dioxolan-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), piranilo (por ejemplo, 2-piranilo, 4-piranilo), tetrahidropiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidropiranilo), tiopiranilo (por ejemplo, 4-tiopiranilo), tetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidrotiopiranilo, 3-tetrahidrotiopiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo), 1-oxidotetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1-oxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo (por ejemplo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiran-4-ilo), tetrahidrofurilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo), oxetanilo (por ejemplo, oxetan-2-ilo, oxetan-3-ilo), pirazolidínilo (por ejemplo, pirazolidin-1-ilo, pirazolidin-3-ilo), pirazolinilo (por ejemplo, pirazolin-1-ilo), tetrahidropirimidinilo (por ejemplo, tetrahidropirimidin-1-

ilo), dihidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), tetrahidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), azepanilo (por ejemplo, 1-azepanilo, 2-azepanilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo), dihidropiridilo (por ejemplo, dihidropiridin-1-ilo, dihidropiridin-2-ilo, dihidropiridin-3-ilo, dihidropiridin-4-ilo), tetrahidropiridilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo), y similares.

[0047]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático fusionado" incluyen un grupo heterocíclico no aromático fusionado de 8 a 12 miembros, específicamente, un grupo derivado de un anillo fusionado, en donde un anillo correspondiente al grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros está fusionado con hidrocarburo aromático C_{6-14} ; un grupo derivado de un anillo fusionado, en donde los anillos correspondientes a los grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros grupos están fusionados; un grupo derivado de un anillo fusionado, en donde un anillo correspondiente al grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros está fusionado con un anillo correspondiente al grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros; y un grupo en el que el grupo antes mencionado está parcialmente saturado. Ejemplos del mismo incluyen dihidroindolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo), dihidroisoindolilo (por ejemplo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo), tetrahidrobenzofuranilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-ilo), dihidrobenzodioxinilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilo), dihidrobenzodioxepinilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-2-ilo), cromenilo (por ejemplo, 4H-cromen-2-ilo, 2H-cromen-3-ilo), dihidrocromenilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-cromen-2-ilo), dihidroquinolilo (por ejemplo, 1,2-dihidroquinolin-4-ilo),

tetrahydroquinolilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-ilo), dihidroisoquinolilo (por ejemplo, 1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo), tetrahydroisoquinolilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-4-ilo), dihidroftalazinilo (por ejemplo, 1,4-dihidroftalazin-4-ilo), y similares.

[0048]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros" incluyen furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), triazinilo (por ejemplo, 1,2,4-triazin-1-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo), y similares.

[0049]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros" incluyen un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, al

menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. Ejemplos del mismo incluyen piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), triazinilo (por ejemplo, 1,2,4-triazin-1-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo), y similares.

[0050]

En la presente memoria descriptiva, el "hidrocarburo aromático C₆₋₁₄" significa, por ejemplo, benceno, naftaleno, o similares.

[0051]

En la presente memoria descriptiva, el "anillo aromático de 5 ó 6 miembros" significa, por ejemplo, benceno, un heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros, o similares.

[0052]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo aromático de 5 ó 6 miembros" incluyen un heterociclo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un

átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado). Ejemplos del mismo incluyen furano, tiofeno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina, y similares.

[0053]

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del "heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros" incluyen un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. Ejemplos del mismo incluyen piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina, y similares.

[0054]

Cada símbolo de la fórmula (I) se explica a continuación.

[0055]

En la fórmula (I), R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

En la fórmula (I), R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[0056]

El "grupo alquilo C_{1-6} " de "grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido" para R^1 o R^2 tiene opcionalmente 1 a 5 (de preferencia, 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo sustituyente A. Cuando la cantidad de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0057]

Grupo sustituyente A:

- (1) un átomo de halógeno;
- (2) un grupo ciano;
- (3) un grupo nitro;
- (4) un grupo hidroxil;
- (5) un grupo cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo ciano
 - (c) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y
 - (d) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (6) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo ciano,
 - (c) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y
 - (d) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (7) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo ciano,
 - (c) un grupo cicloalquilo C_{3-8} que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (d) un grupo cicloalqueno C_{3-8} que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (e) un grupo arilo C_{6-14} que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno y
 - (f) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros;
- (8) un grupo alqueno C_{2-6} -oxi (por ejemplo, viniloxi, propeniloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno;

(9) un grupo alquínil C_{2-6} -oxi (por ejemplo, etiniloxi, propiniloxi, butiniloxi, pentiniloxi, hexiniloxi) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno;

(10) un grupo cicloalquil C_{3-8} -oxi (por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno;

(11) un grupo cicloalquénil C_{3-8} -oxi (por ejemplo, ciclopropeniloxi, ciclobuteniloxi, ciclopenteniloxi, ciclohexeniloxi) que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno;

(12) un grupo aril C_{6-14} -oxi que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno;

(13) un grupo aralquil C_{7-14} -oxi que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno;

(14) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} ,

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6} ,

(c) un grupo arilo C_{6-14} ,

(d) un grupo alcoxi C_{1-6} ,

(e) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros,

(f) un grupo heterocíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros,

(g) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros y

(h) un grupo heterocíclico no aromático fusionado de 8 a 12 miembros;

(15) un grupo sulfamoilo opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} ,

(b) un grupo cicloalquilo C_{3-6} ,

(c) un grupo arilo C_{6-14} ,

(d) un grupo alcoxi C_{1-6} ,

(e) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros,

- (f) un grupo heterocíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros,
- (g) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros y
- (h) un grupo heterocíclico no aromático fusionado de 8 a 12 miembros;
- (16) un grupo formilo;
- (17) un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo;
- (18) un grupo alquenil C_{2-6} -carbonilo (por ejemplo, acrilóilo, butenoóilo, pentenoóilo, hexenoóilo, heptenoóilo);
- (19) un grupo alquinil C_{2-6} -carbonilo (por ejemplo, propioloóilo, propinilcarbonilo, butinilcarbonilo, pentinilcarbonilo, hexinilcarbonilo);
- (20) un grupo cicloalquil C_{3-8} -carbonilo (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo);
- (21) un grupo cicloalquenil C_{3-8} -carbonilo (por ejemplo, ciclopropenilcarbonilo, ciclobutenilcarbonilo, ciclopentenilcarbonilo, ciclohexenilcarbonilo);
- (22) un grupo aril C_{6-14} -carbonilo (por ejemplo, benzoóilo, 1-naftilcarbonilo, 2-naftilcarbonilo);
- (23) un grupo cicloalquil C_{3-8} -alquil C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, ciclopropilacetilo, 3-ciclopropilpropionilo, ciclobutilacetilo, ciclopentilacetilo, ciclohexilacetilo, ciclohexilpropionilo);
- (24) un grupo cicloalquenil C_{3-8} -alquil C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, ciclopentenilacetilo, ciclohexenilacetilo, 3-ciclohexenilpropionilo, 3-ciclohexenilpropionilo);
- (25) un grupo aralquil C_{7-14} -carbonilo (por ejemplo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo);
- (26) un grupo heterociclilcarbonilo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, furilcarbonilo, tienilcarbonilo, pirrolilcarbonilo, oxazolilcarbonilo, isooxazolilcarbonilo, tiazolilcarbonilo, isotiazolilcarbonilo, imidazolilcarbonilo, piridilcarbonilo, pirazolilcarbonilo);
- (27) un grupo heterociclilcarbonilo aromático fusionado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, benzofuranilcarbonilo,

isobenzofuranilcarbonilo, benzotienilcarbonilo,
 isobenzotienilcarbonilo, indolilcarbonilo,
 isoindolilcarbonilo, indazolilcarbonilo,
 bencimidazolilcarbonilo, benzoxazolilcarbonilo);

(28) un grupo heterociclicilcarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxiranilcarbonilo, azetidilcarbonilo, oxetanilcarbonilo, tietanilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, tetrahidrofurilcarbonilo, tioranilcarbonilo, piperidilcarbonilo);

(29) un grupo heterociclicilcarbonilo no aromático fusionado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, dihidrobenzofuranilo);

(30) un grupo amino opcionalmente mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados de

(a) un grupo alquilo C_{1-6} que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno,

(b) un grupo alquil C_{1-6} -carbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno,

(c) un grupo cicloalquil C_{3-8} -carbonilo,

(d) un grupo aril C_{6-14} -carbonilo que tiene opcionalmente 1 a 3 átomos de halógeno,

(e) un grupo heterociclicilcarbonilo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros,

(f) un grupo heterociclicilcarbonilo aromático fusionado de 8 a 12 miembros,

(g) un grupo heterociclicilcarbonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros y

(h) un grupo heterociclicilcarbonilo no aromático fusionado de 8 a 12 miembros;

(31) un grupo sulfanilo;

(32) un grupo alquil C_{1-6} -sulfanilo (por ejemplo, metilsulfanilo, etilsulfanilo);

(33) un grupo alquenil C_{2-6} -sulfanilo (por ejemplo, vinilsulfanilo, propenilsulfanilo);

(34) un grupo alquinil C_{2-6} -sulfanilo (por ejemplo, etinilsulfanilo, propinilsulfanilo);

(35) un grupo cicloalquil C_{3-8} -sulfanilo (por ejemplo, ciclopropilsulfanilo, ciclobutilsulfanilo);

- (36) un grupo cicloalquenil C₃₋₈-sulfanilo (por ejemplo, ciclopropenilsulfanilo, ciclobutenilsulfanilo);
- (37) un grupo aril C₆₋₁₄-sulfanilo (por ejemplo, fenilsulfanilo);
- (38) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquil C₁₋₆-sulfanilo (por ejemplo, ciclopropilmetilsulfanilo);
- (39) un grupo cicloalquenil C₃₋₈-alquil C₁₋₆-sulfanilo (por ejemplo, ciclopentenilmetilsulfanilo);
- (40) un grupo alquil C₁₋₆-sulfinilo (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo);
- (41) un grupo alquenil C₂₋₆-sulfinilo (por ejemplo, vinilsulfinilo, propenilsulfinilo);
- (42) un grupo alquinil C₂₋₆-sulfinilo (por ejemplo, etinilsulfinilo, propinilsulfinilo);
- (43) un grupo cicloalquil C₃₋₈-sulfinilo (por ejemplo, ciclopropilsulfinilo, ciclobutilsulfinilo);
- (44) un grupo cicloalquenil C₃₋₈-sulfinilo (por ejemplo, ciclopropenilsulfinilo, ciclobutenilsulfinilo);
- (45) un grupo aril C₆₋₁₄-sulfinilo (por ejemplo, fenilsulfinilo);
- (46) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquil C₁₋₆-sulfinilo (por ejemplo, ciclopropilmetilsulfinilo);
- (47) un grupo cicloalquenil C₃₋₈-alquil C₁₋₆-sulfinilo (por ejemplo, ciclopentenilmetilsulfinilo);
- (48) un grupo alquil C₁₋₆-ulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo);
- (49) un grupo alquenil C₂₋₆-sulfonilo (por ejemplo, vinilsulfonilo, propenilsulfonilo);
- (50) un grupo alquinil C₂₋₆-sulfonilo (por ejemplo, etinilsulfonilo, propinilsulfonilo);
- (51) un grupo cicloalquil C₃₋₈-sulfonilo (por ejemplo, ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo);
- (52) un grupo cicloalquenil C₃₋₈-sulfonilo (por ejemplo, ciclopropenilsulfonilo, ciclobutenilsulfonilo);
- (53) un grupo aril C₆₋₁₄-sulfonilo (por ejemplo, fenilsulfonilo);

- (54) un grupo cicloalquil C₃₋₈-alquil C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, ciclopropilmetilsulfonilo);
- (55) un grupo cicloalquenil C₃₋₈-alquil C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, ciclopentenilmetilsulfonilo);
- (56) un grupo aril C₆₋₁₄-alquil C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, bencilsulfonilo);
- (57) un grupo heterociclicilsulfonilo aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, furilsulfonilo, tienilsulfonilo, piridilsulfonilo);
- (58) un grupo heterociclicilsulfonilo aromático fusionado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, benzofuranilsulfonilo, isobenzofuranilsulfonilo);
- (59) un grupo heterociclicilsulfonilo no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxiranilsulfonilo, azetidinsulfonilo);
- (60) un grupo heterociclicilsulfonilo no aromático fusionado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, dihidrobenzofuranilsulfonilo);
- (61) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, piridilo, pirazolilo, morfolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (62) un grupo heterocíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(63) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tiolanilo, piperidilo, piperazinilo, dihidrooxadiazolilo, tiazolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y
- (d) un grupo oxo;

(64) un grupo heterocíclico no aromático fusionado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, dihidrobenzofuranilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y
- (d) un grupo oxo;

(65) un grupo heterocicliiloxi aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, furiloxi, tieniloxi, pirroliloxi, oxazoliloxi, isooxazoliloxi, tiazoliloxi, isotiazoliloxi, imidazoliloxi, piridiloxi, pirazoliloxi);

(66) un grupo heterocicliiloxi aromático fusionado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, benzofuraniloxi, isobenzofuraniloxi, benzotieniloxi, isobenzotieniloxi, indoliloxi, isoindoliloxi, indazoliloxi, bencimidazoliloxi, benzoxazoliloxi);

(67) un grupo heterocicliiloxi no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, oxiraniloxi, azetidinoxi, oxetaniloxi, tietaniloxi, pirrolidiniloxi, tetrahydrofuriloxi, tioraniloxi, piperidiloxi);

(68) un grupo heterocicliiloxi no aromático fusionado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, dihidrobenzofuraniloxi);

(69) un grupo carboxi;

(70) un grupo alcoxi C₁₋₆-carbonilo;

- (71) un grupo alquenil C_{2-6} -oxi-carbonilo (por ejemplo, viniloxicarbonilo, propeniloxicarbonilo, buteniloxicarbonilo, penteniloxicarbonilo, hexeniloxicarbonilo);
- (72) un grupo alquinil C_{2-6} -oxi-carbonilo (por ejemplo, etiniloxicarbonilo, propiniloxicarbonilo, butiniloxicarbonilo, pentiniloxicarbonilo, hexiniloxicarbonilo);
- (73) un grupo cicloalquil C_{3-8} -oxi-carbonilo (por ejemplo, ciclopropiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo);
- (74) un grupo cicloalquenil C_{3-8} -oxi-carbonilo (por ejemplo, ciclopropeniloxicarbonilo, ciclobuteniloxicarbonilo, ciclopenteniloxicarbonilo, ciclohexeniloxicarbonilo);
- (75) un grupo aril C_{6-14} -oxi-carbonilo (por ejemplo, fenoxicarbonilo, 1-naftiloxicarbonilo, 2-naftiloxicarbonilo);
- (76) un grupo cicloalquil C_{3-8} -alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, ciclopropilmetiloxicarbonilo, ciclopropiletiloxicarbonilo, ciclobutilmetiloxicarbonilo, ciclopentilmetiloxicarbonilo, ciclohexilmetiloxicarbonilo, ciclohexiletiloxicarbonilo);
- (77) un grupo cicloalquenil C_{3-8} -alcoxi C_{1-6} -carbonilo (por ejemplo, ciclopentenilmetiloxicarbonilo, ciclohexenilmetiloxicarbonilo, ciclohexeniletiloxicarbonilo, ciclohexenilpropiloxicarbonilo);
- (78) un grupo aralquil C_{7-14} -oxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo);
- (79) un grupo mono-alquil C_{1-6} -tiocarbamoílo (por ejemplo, metiltiocarbamoílo, etiltiocarbamoílo, propiltiocarbamoílo);
- (80) un grupo dialquil C_{1-6} -tiocarbamoílo (por ejemplo, dimetiltiocarbamoílo, dietiltiocarbamoílo, dipropiltiocarbamoílo);
- (81) un grupo alquil C_{1-6} -carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, propanoiloxi, butanoiloxi, 2-metilpropanoiloxi);
- (82) un grupo imino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxil; y
- (83) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi (por ejemplo, metilendioxil, etilendioxil).

[0058]

En una forma de realización preferible, R^1 es, de preferencia, un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo).

[0059]

En otra forma de realización preferible, R^1 es, de preferencia, un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (b) un grupo ciano y
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (b) un grupo ciano y
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

[0060]

R¹ es, con mayor preferencia, un grupo alquilo C₁₋₆ (de preferencia, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (b) un grupo ciano y
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y
- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo).

[0061]

R² es, de preferencia, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (de preferencia, un grupo alquilo C₁₋₃ (por

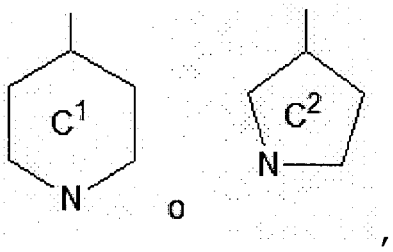
ejemplo, metil)), de preferencia particular, un átomo de hidrógeno.

[0062]

En la fórmula (I), R^3 es un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido.

El "grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros" del "grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido de 5 ó 6 miembros" para R^3 es, con preferencia, un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros (de preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo), con mayor preferencia, un grupo representado por

[0063]



[0064]

en donde
 el anillo C¹ es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y
 el anillo C² es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno,
 (con preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo).

[0065]

El "grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros" del "grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido" para R^3 tiene opcionalmente 1 a 5 (con preferencia, 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del siguiente Grupo sustituyente B. Cuando la cantidad de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0066]

Grupo sustituyente B:

- (1) el Grupo Sustituyente A antes mencionado;
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo ciano,
 - (c) un grupo hidroxilo,
 - (d) un grupo cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno,
 - (ii) un grupo ciano y
 - (iii) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
 - (e) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (i) un átomo de halógeno,
 - (ii) un grupo ciano y
 - (iii) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (f) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (g) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} ,
 - (h) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros,
 - (i) un grupo heterocíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros,
 - (j) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros,
 - (k) un grupo heterocíclico no aromático fusionado de 8 a 12 miembros,
 - (l) un grupo carboxi y
 - (m) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (3) un grupo alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo hidroxilo,
 - (c) un grupo alcoxi C_{1-6} ,
 - (d) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con grupo(s) alquilo C_{1-6} ,
 - (e) un grupo carboxi y
 - (f) un grupo alcoxi C_{1-6} -carbonilo;
- (4) un grupo aralquilo C_{7-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo hidroxilo,
 - (c) un grupo alcoxi C_{1-6} y
 - (d) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y
- (5) un grupo oxo.

[0067]

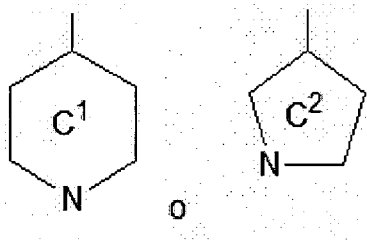
En una forma de realización preferible, R^3 es, de preferencia, un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros (con preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

En otra forma de realización preferible, R^3 es, de preferencia, un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido (de preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo).

R^3 es, con mayor preferencia, un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros (de preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

R^3 es, de preferencia particular, un grupo representado por

[0068]



[0069]

en donde

el anillo C^1 es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

el anillo C^2 es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno,

(de preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo),

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

[0070]

En la fórmula (I), el anillo A es un anillo piperidina también opcionalmente sustituido (el anillo piperidina está opcionalmente en puente).

El "anillo piperidina" del "anillo piperidina también opcionalmente sustituido" para el anillo A está opcionalmente en puente. Los ejemplos del anillo piperidina en puente incluyen oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano, y similares.

[0071]

El "anillo piperidina" del "anillo piperidina también opcionalmente sustituido" para el anillo A tiene opcionalmente, además de R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B, 1 a 4 (de preferencia, 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado. Cuando la cantidad de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0072]

El anillo A es de preferencia, un anillo piperidina que no tiene un sustituyente distinto a R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo

B o un anillo oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano que no tiene un sustituyente distinto a R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B.

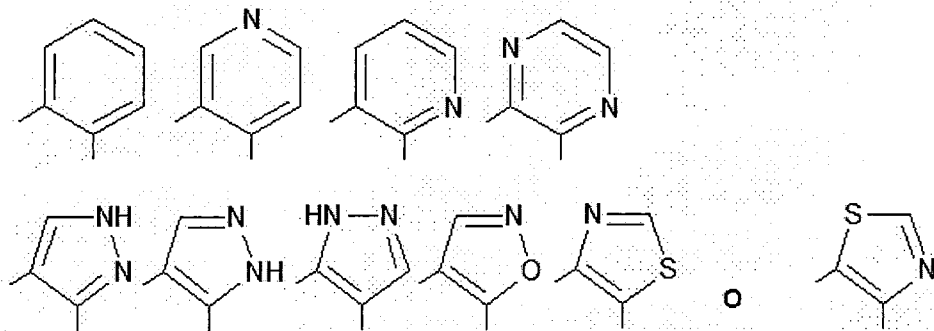
El anillo A es con mayor preferencia, un anillo piperidina que no tiene un sustituyente distinto a R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B.

[0073]

En la fórmula (I), el anillo B es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros también opcionalmente sustituido (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno).

En una forma de realización preferible, el "anillo aromático de 5 ó 6 miembros" del "anillo aromático de 5 ó 6 miembros también opcionalmente sustituido" para el anillo B es, de preferencia, benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), con mayor preferencia,

[0074]



[0075]

[0076]

En otra forma de realización preferible, el "anillo aromático de 5 ó 6 miembros" del "anillo aromático de 5 ó 6 miembros también opcionalmente sustituido" para el anillo B es, de preferencia, un anillo aromático de 6 miembros (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), con mayor preferencia, benceno, piridina o pirazina.

[0077]

El "anillo aromático de 5 ó 6 miembros" del "anillo aromático de 5 ó 6 miembros también opcionalmente sustituido"

para el anillo B tiene opcionalmente, además de R^3 y $-C(=O)-$ anillo A, 1 a 4 (de preferencia, 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del Grupo Sustituyente B antes mencionado. Cuando la cantidad de sustituyentes es de dos o más, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. [0078]

En una forma de realización preferible, el anillo B es, de preferencia, un anillo aromático de 5 ó 6 miembros (de preferencia, benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina) (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), que, además de R^3 y $-C(=O)-$ anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

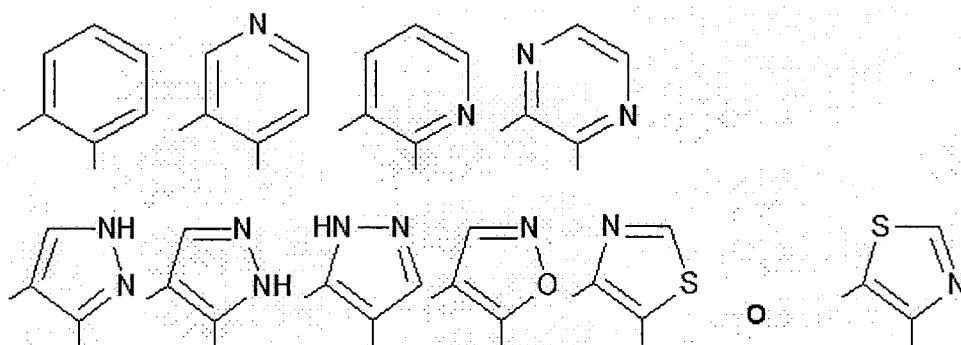
- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y
- (4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi (por ejemplo, metilendioxo),

con mayor preferencia, benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), cualquiera de los cuales es, además de R^3 y $-C(=O)-$ anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y
- (4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi (por ejemplo, metilendioxo),

de preferencia particular,

[0079]



[0080]

cada uno de los cuales es, además de R^3 y $-C(=O)$ -anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y
- (4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi (por ejemplo, metilendioxi).

[0081]

En otra forma de realización preferible, el anillo B es, con preferencia, un anillo aromático de 6 miembros (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, de preferencia, benceno, piridina o pirazina), que, además de R^3 y $-C(=O)$ -anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y
- (4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi (por ejemplo, metilendioxi).

[0082]

Los ejemplos preferibles de compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos.

[El compuesto A]

El compuesto (I), en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (con preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo));

R^3 es un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros (de preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es un anillo piperidina que no tiene un sustituyente distinto a R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B; y

el anillo B es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros (de preferencia, benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina) (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), que, además de R^3 y $-C(=O)-$ anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y

(4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi (por ejemplo, metilendioxo),

o una sal del mismo.

[0083]

[El compuesto B1]

El compuesto (I), en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo)) (de preferencia, un átomo de hidrógeno);

R^3 es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros (de preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es un anillo piperidina que no tiene un sustituyente distinto a R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B; y

el anillo B es benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), cada uno de los cuales es, además de R³ y -C(=O)-anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y
- (4) un grupo alquilen C₁₋₆-dioxi (por ejemplo, metilendioxi),

o una sal del mismo.

[0084]

[El compuesto B2]

El compuesto (I), en donde

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (de preferencia, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (de preferencia, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo)) (de preferencia, un átomo de hidrógeno);

R^3 es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros (de preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es un anillo piperidina que no tiene un sustituyente distinto a R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B; y

el anillo B es un anillo aromático de 6 miembros (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, de preferencia, benceno, piridina o pirazina), que, además de R^3 y $-C(=O)-$ anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y

(4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi (por ejemplo, metilendioxo),

o una sal del mismo.

[0085]

[El compuesto C]

El compuesto (I), en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

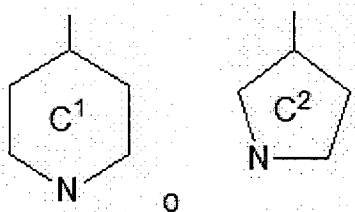
(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo)) (de preferencia, un átomo de hidrógeno);

R^3 es un grupo representado por

[0086]



[0087]

en donde

el anillo C^1 es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

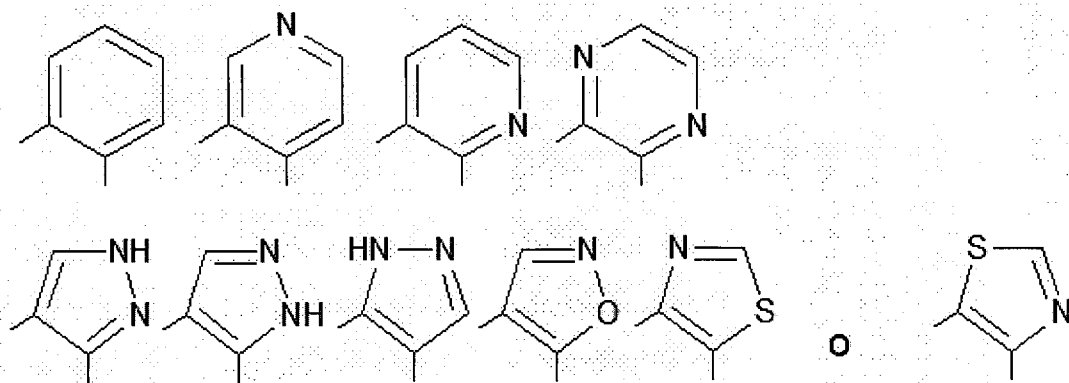
el anillo C^2 es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno,

(de preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es un anillo piperidina que no tiene un sustituyente distinto a R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B; y

el anillo B es

[0088]



[0089]

cada uno de los cuales, además de R^3 y $-C(=O)-$ anillo A, es opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y
- (4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi (por ejemplo, metilendioxi),

o una sal del mismo.

[0090]

[El compuesto D1]

El compuesto (I), en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (b) un grupo ciano y
 - (c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo)) (de preferencia, un átomo de hidrógeno);

R^3 es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros (de preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es un anillo piperidina que no tiene un sustituyente distinto a R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B o un anillo oxa-9-azabibiciclo[3,3,1]nonano que no tiene un sustituyente distinto a R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B; y

el anillo B es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros (de preferencia, benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina) (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), que, además de R^3 y $-C(=O)-$ anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y

(4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi (por ejemplo, metilendioxi),

o una sal del mismo.

[0091]

[El compuesto D2]

El compuesto (I), en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo)) (de preferencia, un átomo de hidrógeno);

R^3 es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros (de preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es un anillo piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B; y

el anillo B es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros (de preferencia, benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina) (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), que, además de R³ y -C(=O)-anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y
- (4) un grupo alquilen C₁₋₆-dioxi (por ejemplo, metilendioxo),

o una sal del mismo.

[0092]

[El compuesto E1]

El compuesto (I), en donde

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (de preferencia, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano y

- (c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (b) un grupo ciano y
 - (c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);
- R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo)) (de preferencia, un átomo de hidrógeno);
- R^3 es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros (de preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);
- el anillo A es un anillo piperidina que no tiene un sustituyente distinto a R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B o un anillo oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano que no tiene un sustituyente distinto a R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B; y
- el anillo B es benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), cada uno de los cuales es, además de R^3 y $-C(=O)-$ anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 - (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y
 - (4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi (por ejemplo, metilendioxo),
- o una sal del mismo.

[0093]

[El compuesto E2]

El compuesto (I), en donde

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (de preferencia, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (de preferencia, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo)) (de preferencia, un átomo de hidrógeno);

R³ es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros (de preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es un anillo piperidina que no tiene un sustituyente distinto a R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B; y

el anillo B es benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), cada uno de los cuales es, además de R³ y -C(=O)-anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y

(4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi (por ejemplo, metilendioxi),

o una sal del mismo.

[0094]

[El compuesto E3]

El compuesto (I), en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

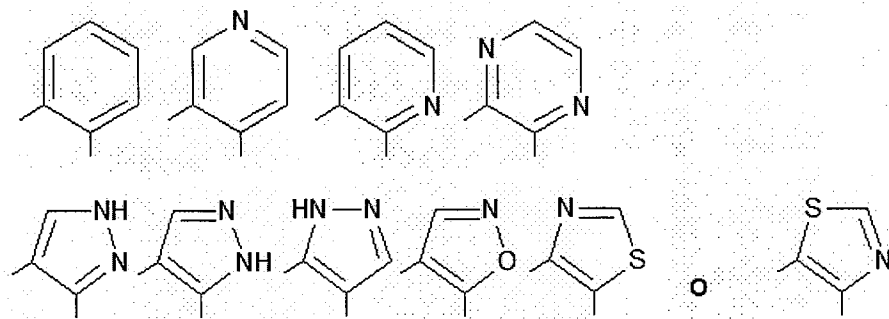
R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo)) (de preferencia, un átomo de hidrógeno);

R^3 es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros (de preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es un anillo piperidina que no tiene un sustituyente distinto a R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B; y

el anillo B es

[0095]



[0096]

cada uno de los cuales es, además de R^3 y $-C(=O)-$ anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y
- (4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi (por ejemplo, metilendioxi),

o una sal del mismo.

[0097]

[El compuesto F1]

El compuesto (I), en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (b) un grupo ciano y
 - (c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

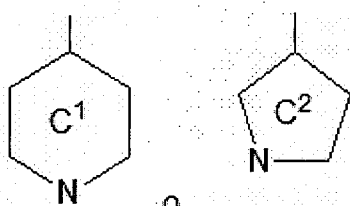
(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo)) (de preferencia, un átomo de hidrógeno);

R^3 es un grupo representado por

[0098]



[0099]

en donde

el anillo C^1 es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

el anillo C^2 es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno,

(de preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es un anillo piperidina que no tiene un sustituyente distinto a R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B o un anillo oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano que no tiene un sustituyente distinto a R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B; y

el anillo B es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros (de preferencia, benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina) (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), que, además de R^3 y $-C(=O)-$ anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y
- (4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi (por ejemplo, metilendioxo),

o una sal del mismo.

[0100]

[El compuesto F2]

El compuesto (I), en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

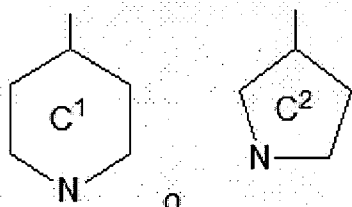
- (1) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (b) un grupo ciano y

- (c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y
- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo)) (de preferencia, un átomo de hidrógeno);

R^3 es un grupo representado por

[0101]



[0102]

en donde

el anillo C^1 es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

el anillo C^2 es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno,

(de preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es un anillo piperidina que no tiene un sustituyente distinto a R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B; y

el anillo B es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros (de preferencia, benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina) (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), que, además de R^3 y $-C(=O)-$ anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y
- (4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi (por ejemplo, metilendioxi),

o una sal del mismo.

[0103]

[El compuesto G1]

El compuesto (I), en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

- (b) un grupo ciano y

- (c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

- (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

- (b) un grupo ciano y

- (c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

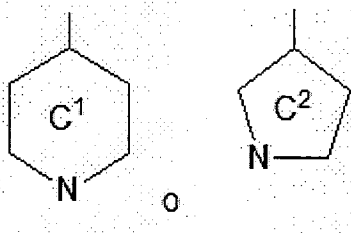
(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo)) (de preferencia, un átomo de hidrógeno);

R^3 es un grupo representado por

[0104]



[0105]

en donde

el anillo C^1 es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

el anillo C^2 es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno,

(de preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es un anillo piperidina que no tiene un sustituyente distinto a R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B o un anillo oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano que no tiene un sustituyente distinto a R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B; y

el anillo B es benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), cada uno de los cuales es, además de R^3 y $-C(=O)-$ anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y
- (4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi (por ejemplo, metilendioxo),

o una sal del mismo.

[0106]

[El compuesto G2]

El compuesto (I), en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

- (b) un grupo ciano y

- (c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

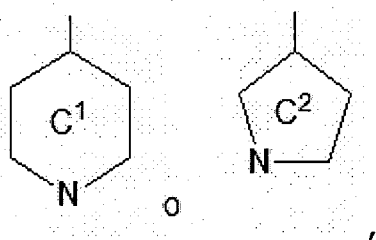
- (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y

- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo)) (de preferencia, un átomo de hidrógeno);

R^3 es un grupo representado por

[0107]



[0108]

en donde

el anillo C¹ es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

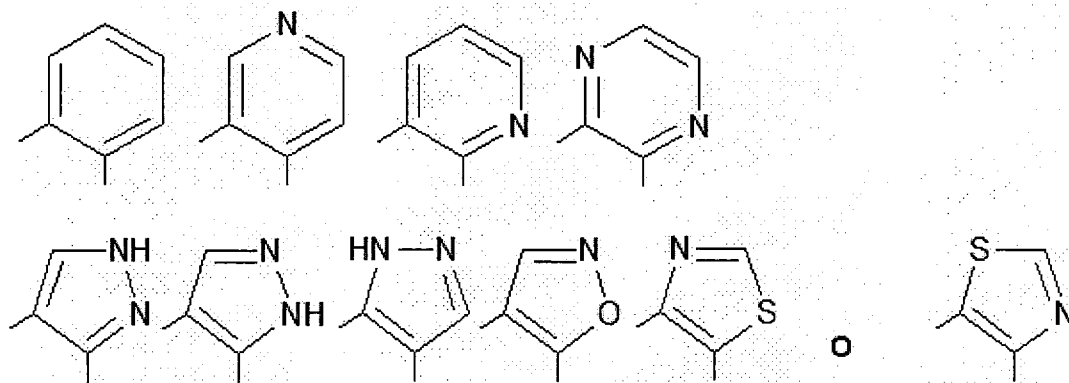
el anillo C² es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno,

(de preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es un anillo piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B; y

el anillo B es

[0109]



[0110]

cada uno de los cuales es, además de R³ y -C(=O)-anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y

(4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi (por ejemplo, metilendioxi),

o una sal del mismo.

[0111]

[El compuesto G3]

El compuesto (I), en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (de preferencia, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

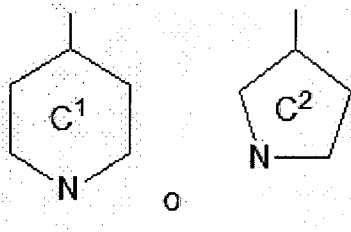
(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R^2 es un átomo de hidrógeno;

R^3 es un grupo representado por

[0112]



[0113]

en donde

el anillo C^1 es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

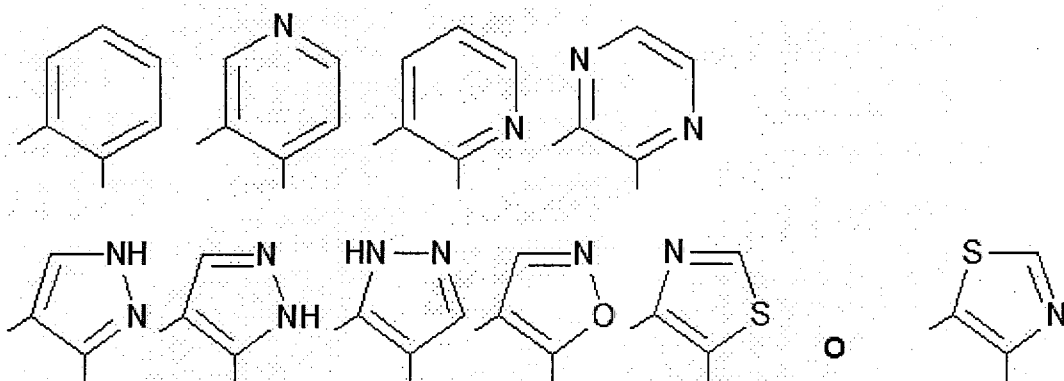
el anillo C^2 es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno,

(de preferencia, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

el anillo A es un anillo piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B; y

el anillo B es

[0114]



[0115]

cada uno de los cuales es, además de R^3 y $-C(=O)-$ anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y
- (4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi (por ejemplo, metilendioxo),

o una sal del mismo.

[0116]

[El compuesto G4]

El compuesto (I) seleccionado de
 (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il) (2,4'-bipiridin-3-il)metanona,
 2,4'-bipiridin-3-il(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona,
 2,4'-bipiridin-3-il(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona y
 (4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il) (2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona
 o una sal del mismo.
 [0117]

Cuando el compuesto (I) está en forma de una sal, ejemplos del mismo incluyen sales de metal, una sal de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos o ácidos, y similares. Los ejemplos preferibles de la sal de metal incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; una sal de aluminio, y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciticlohexilamina, N, N'-dibenciletilendiamina y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares. Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares. Los ejemplos preferibles de la

sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

De éstos, una sal farmacéuticamente aceptable es preferible. Por ejemplo, cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido, los ejemplos del mismo incluyen sales inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, etc.) y similares, sal de amonio, etc., y cuando un compuesto tiene un grupo funcional básico, los ejemplos del mismo incluyen sales con ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y sales con ácido orgánico tal como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

[0118]

[Método de Producción]

El compuesto de la presente invención y los compuestos de partida se puede producir por un método de por si conocido, por ejemplo, mediante el método mostrado en el siguiente esquema y similares. En lo que sigue, la expresión "temperatura ambiente" significa en general de 0 a 40 °C y, a menos que se especifique lo contrario, cada símbolo en las fórmulas químicas descritas en los esquemas es como se definió en lo que precede. En las fórmulas, cada compuesto incluye sales, y los ejemplos de tales sales incluyen los similares a las sales del compuesto de la presente invención y similares. El compuesto obtenido en cada etapa puede utilizarse directamente como la mezcla de reacción o como un producto en bruto para la siguiente reacción. También puede ser aislada de una mezcla de reacción mediante un método convencional, y puede ser fácilmente purificado mediante un medio de separación tal como recristalización, destilación, cromatografía y similares. Cuando el compuesto en la fórmula está disponible comercialmente, también es posible utilizar

en forma directa un producto disponible comercialmente. Cuando cada anillo en la fórmula (1) tiene un sustituyente, el precursor correspondiente también tiene un sustituyente similar.

[0119]

Cuando el compuesto de partida tiene un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo o un grupo heterocíclico, estos grupos pueden estar protegidos por un grupo protector usado generalmente en la química de los péptidos y similares. Al eliminar el grupo protector según sea necesario después de la reacción, es posible obtener el compuesto objetivo. La protección y desprotección pueden realizarse de acuerdo con un método de por sí conocido, por ejemplo, el método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed.", John Wiley and Sons, Inc. (1999) (Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts). En los siguientes esquemas, P¹ es un grupo protector del carboxi, y P² es un grupo protector para el átomo de nitrógeno de amina o amida, y es posible utilizar el grupo protector de por sí conocido. Por ejemplo, P¹ es preferiblemente un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ter-butilo o similar, y P² es preferiblemente un grupo ter-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo bencilo o similares.

[0120]

Los ejemplos del "grupo saliente" para LG¹ - LG⁴ incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.), alquil C₁₋₆-sulfonilo opcionalmente sustituido con átomo(s) de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.) (por ejemplo, metansulfonilo, etansulfonilo, trifluorometansulfonilo, etc.), aril C₆₋₁₀-sulfonilo opcionalmente sustituido con grupo(s) alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, etc.) (por ejemplo, bencensulfonilo, p-

toluensulfonilo, etc.), alquil C₁₋₆-sulfonilo (por ejemplo, metansulfonilo, etansulfonilo, etc.), y similares. Además, un sustituyente capaz de convertirse en un grupo saliente está comprendido en LG¹ - LG⁴ y se puede convertir en un grupo saliente por reacción conocida per se en una etapa deseada. Por ejemplo, cuando LG¹ - LG⁴ es un grupo metiltio, se convierte en un grupo metansulfonilo por reacción de oxidación.

[0121]

Cada una de las siguientes etapas se puede llevar a cabo sin solvente o disolviendo o suspendiendo el compuesto de material de partida en un solvente apropiado antes de la reacción. En este caso, el solvente se puede usar solo o dos o más tipos de estos solventes se pueden mezclar y usar en una relación apropiada. Los ejemplos específicos del solvente usado para el método de producción del compuesto de la presente invención incluyen los siguientes.

alcoholes: metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, ter-butilo alcohol, 2-metoxietanol etc.

éteres: éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.

hidrocarburos aromáticos: benceno, clorobenceno, tolueno, xileno, etc.

hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano, etc.

amidas: N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica, etc.

hidrocarburos halogenados: diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.

nitrilos: acetonitrilo, propionitrilo, etc.

sulfóxidos: dimetilsulfóxido, etc.

bases orgánicas aromáticas: piridina, lutidina, etc.

anhídridos de ácidos: anhídrido acético, etc.

ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, etc.

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.

ésteres: acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, etc.

cetonas: acetona, metiletilcetona, etc.

[0122]

Los ejemplos específicos de la base o depurador de ácidos usados para el método de producción del compuesto de la presente invención incluyen lo siguiente.

bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, etc.

sales básicas: carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, hidrógeno-carbonato de sodio, etc.

bases orgánicas: trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, piridina, lutidina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno, imidazol, etc.

alcóxidos de metal: metóxido de sodio, etóxido de sodio, ter-butóxido de potasio, etc.

hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.

amidas de metales: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.

reactivos de litio orgánico: metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio, ter-butil-litio, etc.

[0123]

Los ejemplos específicos del ácido o catalizador ácido usados para el método de producción del compuesto de la presente invención incluyen lo siguiente.

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, etc.

ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido 10-canforsulfónico, etc.

ácido de Lewis: complejo de trifluoruro de boro-éter, yoduro de zinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de zinc anhidro, cloruro de hierro anhidro, etc.

[0124]

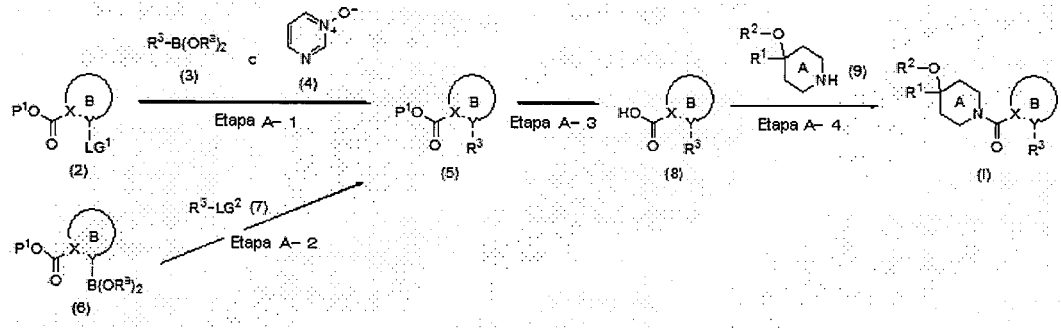
El compuesto (I) se puede sintetizar, por ejemplo, de acuerdo con el Método de producción A, el Método de producción B, o similares explicados a continuación.

Los símbolos en cada esquema en el método de producción son como se definieron anteriormente, a menos que se especifique otra cosa. En cada reacción en el Método de producción A y B, R^a es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, etc.) o dos R^a en combinación forman opcionalmente un anillo como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, y similares.

[0125]

[Método de producción A]

(Esquema 1)



[0126]

en donde cada símbolo es como se definió anteriormente.

El compuesto de la presente invención se puede producir por medio de una secuencia de etapas de reacción de Etapa A-1 a Etapa A-4.

[0127]

(Etapa A-1)

El compuesto (5) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (2) con el compuesto (3) o el compuesto (4) (R^3

= 4-pirimidinilo). La reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador de metal. El catalizador de metal es, de preferencia, un compuesto de paladio [por ejemplo, acetato de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorobis(trietilfosfina)paladio (II), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0), un complejo de acetato de paladio (II) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, etc.]. La cantidad del catalizador de metal para usar es de aproximadamente 0,000001 - 1,0 mol por 1 mol de compuesto (2). El catalizador de metal se puede emplear junto con un ligando de fosfina. La cantidad del ligando de fosfina para usar es de aproximadamente 0,01 - 5 mol por 1 mol de compuesto (2). Ejemplos del ligando de fosfina incluyen trifenilfosfina, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, tri-ter-butilfosfina, y similares. Además, se puede usar una sal como tetrafluoroborato de tri-ter-butilfosfina. La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, sales básicas, y similares. Si se desea, la reacción se puede llevar a cabo por adición de un aditivo tal como cianuro de cobre (I), bromuro de cobre (I), y similares. La cantidad de compuesto (3) o compuesto (4) a utilizar es de aproximadamente 0,8 - 10 moles por 1 mol de compuesto (2). La cantidad de la base a utilizar es de aproximadamente 1 - 20 mol por 1 mol de compuesto (2). La cantidad del aditivo para usar es de aproximadamente 0,000001 - 5,0 moles por 1 mol de compuesto (2). Cuando se usa un catalizador de metal inestable al oxígeno para la reacción, la reacción se lleva a cabo, de preferencia, en una corriente de un gas inactivo tal como gas argón, gas nitrógeno, y similares. Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en un solvente inerte a la reacción. Si bien el solvente no está limitado en particular siempre que proceda la reacción, ejemplos preferibles del mismo incluyen alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, ésteres, agua, solventes mixtos de los mismos, y

similares. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo o solvente a utilizar, es en general de 1 min - 200 hr. La temperatura de reacción es, de preferencia, 0 - 150 °C. Además, la reacción se puede llevar a cabo con irradiación de microondas con el fin de promover la reacción.

[0128]

(Etapa A-2)

El compuesto (5) también se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (6) con el compuesto (7). La reacción se lleva a cabo de la misma manera que en la Etapa A-1.

[0129]

Si se desea, el compuesto (5) producido en la Etapa A-1 o la Etapa A-2 se puede someter a una etapa de reducción. Por ejemplo, cuando el compuesto (5) contiene N-óxido un átomo de halógeno, se elimina por una reacción de reducción conocida per se usando paladio sobre carbón, y similares.

[0130]

(Etapa A-3)

El compuesto (8) se puede producir eliminando el grupo protector P¹ del compuesto (5). La eliminación del grupo protector se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed", John Wiley and Sons, Inc. (1999) (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), o similares.

El compuesto (8) también se puede producir de acuerdo con un método conocido per se o un método análogo del mismo.

[0131]

(Etapa A-4)

El compuesto (I) se puede producir haciendo reaccionar ácido carboxílico (8) o uno de sus derivados reactivos con el compuesto (9). Los ejemplos del derivado reactivo del ácido carboxílico incluyen haluros de ácido tales como cloruros de ácido, bromuros de ácido, y similares; amidas ácidas con pirazol, imidazol, benzotriazol, y similares; anhídridos de ácidos mixtos con ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, y similares; azidas de ácido; ésteres activados

28

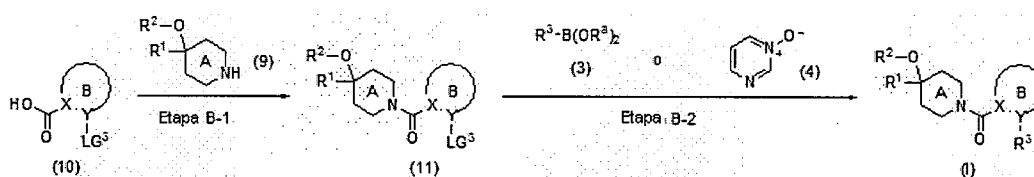
tales como éster de dietoxifosfato, éster de difenoxifosfato, éster de p-nitrofenilo, éster de 2,4-dinitrofenilo, éster de cianometilo, éster de pentaclorofenilo, éster con N-hidroxisuccinimida, éster con N-hidroxiftalimida, éster con 1-hidroxibenzotriazol, éster con 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol, éster con 1-hidroxi-1H-2-piridona, y similares; tioésteres activados tales como tioéster de 2-piridilo, tioéster de 2-benzotiazolilo, y similares, y similares. El compuesto (I) también se puede producir haciendo reaccionar directamente el ácido carboxílico (8) con el compuesto (9) en presencia de un agente de condensación apropiado, en lugar del uso del derivado reactivo. Ejemplos del agente de condensación incluyen carbodiimidas N,N'-disustituidas tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), y similares; azolidas tales como N,N'-carbonildiimidazol, y similares; agentes deshidratantes tales como N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, oxicloruro de fósforo, alcoxiacetileno, y similares; 2-halogenopiridinius tales como yoduro de 2-clorometilpiridinio, yoduro de 2-fluoro-1-metilpiridinio, y similares; fosforilcianuros tales como dietilfosforilcianuro, y similares; hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TATU), y similares. Cuando se usa un agente de condensación, la reacción se considera en progreso por medio de un derivado reactivo de ácido carboxílico (8). La cantidad de ácido carboxílico (8) o un derivados reactivo del mismo a utilizar es, generalmente, de aproximadamente 0,8 - 5 moles por 1 mol de compuesto (9). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en un solvente inerte a la reacción. Si bien el solvente no está limitado en particular siempre que proceda la reacción, ejemplos preferibles del mismo incluyen éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, bases orgánicas aromáticas, solventes mixtos de los mismos.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una sal básica, una base orgánica, o similares con el fin de promover la reacción. Además, cuando se libera una sustancia ácida debido a la reacción, una sal básica, una base orgánica, y similares se pueden utilizar con el fin de eliminarlos del sistema de reacción. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo o solvente a utilizar, es generalmente de 10 min - 72 hr. La temperatura de reacción es, de preferencia, 0 - 100 °C.

[0132]

[Método de producción B]

(Esquema 2)



[0133]

en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

El compuesto (I) también se puede producir por medio de una secuencia de etapas de reacción de la Etapa B-1 a la Etapa B-2.

[0134]

(Etapa B-1)

El compuesto (11) se puede producir haciendo reaccionar ácido carboxílico (10) o un derivado reactivo del mismo con el compuesto (9). La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa A-4.

[0135]

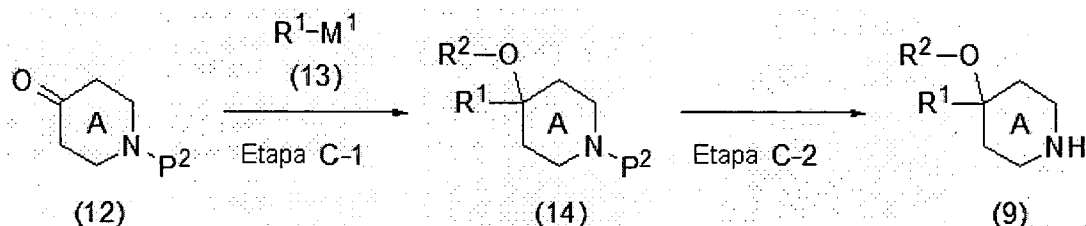
(Etapa B-2)

El compuesto (I) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (11) con el compuesto (3) o el compuesto (4) (R^3 = 4-pirimidinilo). La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa A-1.

[0136]

[Método de producción C]

(Esquema 3)



[0137]

en donde M¹ es una porción de átomo de magnesio y de átomo de halógeno derivado del reactivo de Grignard o una porción de átomo de litio derivado del reactivo de litio orgánico; y cada uno de los otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

El compuesto (9) puede ser un producto comercialmente disponible o se puede producir por medio de una secuencia de etapas de reacción de la Etapa C-1 a la Etapa C-2. Alternativamente, el compuesto (9) también se puede producir de acuerdo con un método conocido per se o un método análogo del mismo.

[0138]

(Etapa C-1)

El compuesto (14), en donde R² es un átomo de hidrógeno se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (12) con un reactivo de metal orgánico (13). Ejemplos del reactivo de metal orgánico incluyen los reactivos de Grignard, reactivos de litio orgánico, y similares. La cantidad del reactivo de metal orgánico a utilizar es de aproximadamente 1 - 10 moles por 1 mol de compuesto (12). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en un solvente inerte a la reacción. Si bien el solvente no está limitado en particular siempre que proceda la reacción, ejemplos preferibles del mismo incluyen éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, solventes mixtos de los mismos, y similares. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo o solvente a utilizar, es generalmente de 10 min - 100 hr. La temperatura de reacción es, de preferencia, -78 - 50 °C.

Si se desea, el compuesto obtenido se puede someter a una etapa de alquilación. Por ejemplo, el compuesto obtenido se puede hacer reaccionar con un compuesto representado por $R^{2a}LG^4$, en donde R^{2a} es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, en presencia de una base.

[0139]

(Etapa C-2)

El compuesto (9) se puede producir por eliminación del grupo protector P^2 de compuesto (14). La eliminación del grupo protector se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido per se, por ejemplo, el método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed", John Wiley and Sons, Inc. (1999) (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), o similares.

[0140]

El compuesto de partida y/o el intermediario de producción para el compuesto (I) antes mencionado puede formar una sal, que no está limitada en particular siempre que la reacción se pueda llevar a cabo y, por ejemplo, se usan aquellas similares a las sales opcionalmente formadas por el compuesto (I) antes mencionado, y similares, y similares.

En cuanto a los isómeros configuracionales (formas E, Z) del compuesto (I), se pueden aislar y purificar cuando se produce la isomerización, por ejemplo, un medio de separación general tal como extracción, recristalización, destilación, cromatografía y similares y se puede producir un compuesto puro. Además, también es posible isomerizar un enlace doble por medio de los métodos descritos en Jikken Kagaku Kouza (Courses in Experimental Chemistry) 14 (The Chemical Society of Japan ed.), páginas 251 a 253, 4th Edition Jikken Kagaku Kouza 19 (The Chemical Society of Japan ed.), páginas 273 a 274 o un método conforme al mismo, usando calentamiento, un catalizador ácido, un complejo de metales de transición, un catalizador de metal, un catalizador radical, irradiación de luz o un catalizador de base fuerte, y similares y obtener el correspondiente isómero puro.

[0141]

Si se desea, el compuesto (I) se puede sintetizar realizando reacción de desprotección, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de hidrogenación, reacción de oxidación, reacción de reducción, reacción de extensión de la cadena de carbonos y reacción de intercambio de sustituyente sólo o dos o más del mismo en combinación.

[0142]

En cualquiera de las reacciones antes mencionadas, cuando el compuesto tiene un grupo funcional tal como un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo, la reacción se puede llevar a cabo después de introducir en estos grupos un grupo protector usado generalmente en la química de los péptidos, y similares. Al eliminar el grupo protector como sea necesario después de la reacción, se puede obtener el compuesto objeto.

Los ejemplos del grupo protector incluyen formilo; alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), fenilcarbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, etc.), feniloxycarbonilo, aralquil C₇₋₁₀-oxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, etc.), tritilo, ftaloílo, y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Ejemplos del sustituyente incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, valerilo, etc.), nitro, y similares. La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, 1 a 3.

El método de la remoción del grupo protector puede llevarse a cabo de acuerdo con un método de por sí conocido, y por ejemplo, puede utilizarse un método en el que se utiliza un ácido, una base, rayos ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutylamonio, acetato de paladio y similares, un método de reducción, y similares.

[0143]

El compuesto así obtenido (I), otra reacción intermedia del mismo y los compuestos de partida de los mismos, pueden

ser aislados y purificados a partir de una mezcla de reacción de acuerdo con un método de por si conocido, por ejemplo, extracción, concentración, neutralización, filtración, destilación, recristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (HPLC preparativa), cromatografía líquida preparativa de presión moderada (LC preparativa de presión moderada), y similares.

[0144]

Es posible producir una sal del compuesto (I) mediante un método de por si conocido. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) es un compuesto básico, se puede producir mediante la adición de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico, o cuando el compuesto (I) es un compuesto ácido, mediante la adición de una base orgánica o de una base inorgánica

[0145]

El compuesto (I) puede ser un profármaco, y el profármaco del compuesto (I) se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto (I) como resultado de una reacción con una enzima, ácido gástrico, etc., bajo condiciones fisiológicas *in vivo*, por lo tanto, un compuesto que sufre una oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, etc., para convertirse en el compuesto (I) y un compuesto que experimenta hidrólisis y similares por el ácido gástrico, etc., para convertirlo en el compuesto (I).

[0146]

Los ejemplos del profármaco para el compuesto (I) incluyen: (1) un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I) a acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I) a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metoxycarbonilación, tetrahidrofurilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloiloximetilación, ter-butilación, etoxycarbonilación, ter-butoxycarbonilación, acetilación, ciclopropilcarbonilación); (2) un compuesto obtenido al

someter un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación); (3) un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) a esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) a etilesterificación, fenilesterificación, carboximetilesterificación, dimetilaminometilesterificación, pivaloiloimetilesterificación, etoxycarboniloimetilesterificación, ftalidilesterificación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metilesterificación, ciclohexiloxicarbonilesterificación o metilamidación) y similares. Cualquiera de estos compuestos se puede producir a partir del compuesto (I) de acuerdo con un método de por sí conocido.

[0147]

Un profármaco del compuesto (I) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I) bajo condiciones fisiológicas tales como las descritas en "IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)", Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990)

[0148]

En la presente memoria descriptiva, el compuesto (I), y un profármaco del mismo son a veces colectivamente abreviados como "el compuesto de la presente invención".

[0149]

Cuando el compuesto (I) tiene isómeros tales como isómeros ópticos, estereoisómeros, isómeros de posición, rotámeros y similares, tales isómeros y una mezcla de los mismos también quedan abarcados en el compuesto (I). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene isómeros ópticos, un isómero óptico resuelto a partir de este compuesto también queda abarcado en el compuesto (I). Estos isómeros pueden obtenerse en forma de un único producto de acuerdo con

métodos de síntesis o con métodos de separación de por sí conocidos (por ejemplo, concentración, extracción con solventes, cromatografía de columna, recristalización, etc.)

[0150]

El compuesto (I) puede ser un cristal, y una forma de cristal único y una mezcla de formas cristalinas, se hallan ambos comprendidos en el compuesto (I). El cristal puede ser producido mediante la cristalización de acuerdo con un método de cristalización de por sí conocido.

El compuesto (I) puede ser un hidrato, un no-hidrato, un solvato o un no solvato.

El compuesto (I) puede estar etiquetado con un isótopo (por ejemplo, ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I , etc.) y similares.

El Compuesto (I) abarca también una forma de conversión de deuterio en donde ^1H se convierte en ^2H (D).

El compuesto (I) puede ser un cocrystal farmacéuticamente aceptable o una sal del mismo. La expresión "cocrystal o una sal del mismo" se refiere a una sustancia cristalina constituida con dos o más sólidos especiales a temperatura ambiente, cada una de las cuales tiene diferentes propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad y estabilidad, etc.) El cocrystal o una sal del mismo se puede producir de acuerdo con un método de cocrystalización de por sí conocido.

El compuesto (I) también se puede usar como un trazador PET.

[0151]

El compuesto de la presente invención tiene una baja toxicidad, y puede ser utilizado como tal o en la forma de una composición farmacéutica mezclándola con un vehículo farmacológicamente aceptable, etc., para mamíferos (por ejemplo, humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, bovinos, equinos, cerdos, mono) como un agente para la profilaxis o para el tratamiento de diversas enfermedades que se mencionan a continuación.

[0152]

Se pueden utilizar, como vehículos farmacológicamente aceptables, diversas sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas de uso convencional como materiales de preparación. Las mismas se incorporan como excipientes, lubricantes, aglutinantes y desintegrantes para preparaciones sólidas, o como solventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes de isotonicidad, tampones y agentes suavizantes para preparaciones líquidas, y similares, y como aditivos de preparación, tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes y similares, agregados en función de la necesidad.

[0153]

Los ejemplos preferibles de excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón gelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábiga, pululano, ácido silícico ligeramente anhidro, silicato de aluminio de síntesis y metasilicato de aluminio y magnesio.

[0154]

Los ejemplos preferidos del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.

[0155]

Los ejemplos preferibles del aglomerante incluyen almidón gelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábiga, metil celulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

[0156]

Los ejemplos preferibles del disgregante incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón de sodio, ácido silícico ligeramente anhidro e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

[0157]

Los ejemplos preferibles del solvente incluyen agua para inyecciones, salmuera fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de semillas de algodón.

[0158]

Los ejemplos preferidos de los agentes solubilizantes incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio y acetato de sodio.

[0159]

Los ejemplos preferibles del agente de suspensión incluyen surfactantes tales como esteariltrietaanolamina, laurilsulfato de sodio, aminopropionato de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerol y similares, polímeros hidrofílicos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares; polisorbatos y aceite de ricino polioxietileno hidrogenado.

[0160]

Los ejemplos preferibles del agente de isotonicidad incluyen cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.

[0161]

Los ejemplos preferibles de tampón incluyen tampones tales como fosfato, acetato, carbonato, citrato y similares.

Los ejemplos preferibles de agente calmante incluyen alcohol bencílico.

[0162]

Los ejemplos preferidos del conservante incluyen p-oxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenetílico, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

Los ejemplos preferibles del antioxidante incluyen sulfito y ascorbato.

[0163]

Los ejemplos preferibles del colorante incluyen colores de brea alimenticia solubles en agua (por ejemplo, colorantes alimentarios tales como Food Color Red Nos. 2 y 3, Food Color Yellow Nos. 4 y 5, Food Color Blue Nos. 1 y 2 y colores similares para alimentos), colorantes de laca insolubles en agua (por ejemplo, sal de aluminio del mencionado color de brea alimenticia soluble en agua) y tintes naturales (por ejemplo, beta-caroteno, clorofila, óxido de hierro rojo).

[0164]

Los ejemplos preferibles de agente edulcorante incluyen sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartame y stevia.

[0165]

Los ejemplos de la forma de dosificación de la composición farmacéutica incluyen preparaciones orales tales como tabletas (que incluyen tabletas recubiertas con azúcar, tabletas recubiertas con película, tabletas sublinguales, tabletas de disolución oral), cápsulas (que incluyen cápsulas blandas, microcápsulas), gránulos, polvo, pastillas, jarabes, emulsiones, suspensiones, películas (por ejemplo, películas oralmente disgregables) y similares; y agentes parenterales tales como inyecciones (por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, infusión por goteo), preparaciones externas (por ejemplo, preparaciones dérmicas, pomadas), supositorios (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), gránulos, preparaciones nasales, preparaciones pulmonares (inhalaciones), gotas para los ojos y similares.

Los mismos pueden ser, respectivamente, administrados de forma segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, administrados de forma tópica, rectal, intravenosa).

[0166]

Estas preparaciones pueden ser una preparación de control de liberación (por ejemplo, microcápsulas de liberación prolongada), tal como una preparación de

liberación inmediata, una preparación de liberación prolongada y similares.

[0167]

La composición farmacéutica se puede producir de acuerdo con un método usado de manera convencional en el campo de la formulación farmacéutica, por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa, y similares.

[0168]

Si bien el contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica varía dependiendo de la forma de dosificación, la dosis del compuesto de la presente invención y similares, es, por ejemplo, alrededor de 0,1 a 100% en peso.

[0169]

Durante la producción de una preparación oral, es posible aplicar el recubrimiento en la medida de lo necesario con el fin de enmascarar el sabor, la propiedad entérica o durabilidad.

[0170]

Los ejemplos de la base de recubrimiento a ser utilizado para el recubrimiento incluyen una base de recubrimiento de azúcar, una base de recubrimientos de película soluble en agua, una base de recubrimiento de película entérica y una base de recubrimiento de película de liberación prolongada.

[0171]

Como base de recubrimiento de azúcar, se usa sacarosa. Además, puede utilizarse una combinación de uno o más tipos seleccionados de talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera de carnauba y similares.

[0172]

Los ejemplos de la base de recubrimiento de película soluble en agua base incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, etc.; polímeros sintéticos tales como dietilaminoacetato de polivinilacetal, copolímero de metacrilato de aminoalquilo E

[Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona, etc.; y polisacáridos tales como pululano, etc.

[0173]

Los ejemplos de la base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, etc.; polímeros acrílicos tales como copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L-30D55 (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial)] etc.; y sustancias de origen natural tales como goma laca, etc.

[0174]

Los ejemplos de la base de recubrimiento de película de liberación prolongada incluyen polímeros de celulosa tales como etilcelulosa etc.; y polímeros acrílicos tales como copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS [Eudragit RS (nombre comercial)], suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)], etc.

[0175]

Las bases de recubrimiento antes mencionadas se pueden usar después de mezclar con dos o más tipos de las mismas en relaciones apropiadas. Para recubrimiento, se pueden usar, por ejemplo, un agente protector de la luz tal como óxido de titanio, óxido férrico rojo, y similares.

[0176]

El compuesto de la presente invención muestra baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, carcinogenicidad) y algunos efectos secundarios. Por lo tanto, se puede emplear como un agente para la profilaxis o el tratamiento o un diagnóstico de diversas enfermedades en un mamífero (por ejemplo, humano, bovino, caballo, perro, gato, mono, ratón, rata).

[0177]

El compuesto de la presente invención tiene una acción inhibidora de CH24H superior y puede suprimir la muerte de células nerviosas, el aumento de A β , inflamación intracerebral, y similares.

Conforme a ello, el compuesto de la presente invención es de utilidad para la profilaxis, mejoría de los síntomas, supresión del progreso o tratamiento de enfermedades que implican una función mejorada de CH24H, por ejemplo, enfermedad neurodegenerativa.

En la presente memoria descriptiva, la "enfermedad neurodegenerativa" significa una enfermedad asociada la con desnaturalización de tejidos neurales.

Los ejemplos específicos de la enfermedad neurodegenerativa incluyen enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral, glaucoma, esclerosis múltiple, y similares.

Además, el compuesto de la presente invención es útil para la profilaxis, la mejoría de los síntomas, la supresión del progreso o tratamiento de enfermedades que implican la función mejorada de CH24H, por ejemplo, la epilepsia, esquizofrenia y similares.

Por otra parte, el compuesto de la presente invención es útil para la profilaxis, la mejoría de los síntomas, la supresión del progreso o tratamiento de enfermedades que implican la función mejorada de CH24H, por ejemplo los espasmos, y similares.

[0178]

La dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo del sujeto de la administración, vía de administración, la enfermedad objetivo, los síntomas, etc. Por ejemplo, cuando se administra por vía oral a un paciente adulto (peso corporal 60 kg), su dosis es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal por dosis, preferiblemente de 0,05 a 30 mg/kg de peso corporal por dosis, aún más preferiblemente de 0,1 a 10 mg de peso corporal por dosis, y

es deseable administrar esta cantidad de 1 a 3 porciones al día.

[0179]

Cuando el compuesto de la presente invención se aplica a cada una de las enfermedades mencionadas anteriormente, se lo puede utilizar en una combinación adecuada con un medicamento o con un método de tratamiento empleado generalmente para la enfermedad.

Los ejemplos del medicamento (de ahora en adelante abreviado como "fármaco concomitante") a utilizar en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen inhibidores de acetilcolina esterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina, galantamina, zanapezilo, etc.), agentes antideencia (por ejemplo, memantina), inhibidores de la producción, secreción, acumulación, coagulación y/o deposición de la proteína β amiloide, inhibidores de β secretasa (por ejemplo, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-(N,N-dimetilamino)metiltetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-(N,N-dipropilamino)metiltetralina, 2-(N,N-dimetilamino)metil-6-(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2-(N,N-dietilamino)etil]tetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-(4'-metilbifenil-4-il)metoxitetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(3',4'-dimetoxibifenil-4-il)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, una forma ópticamente activa de los mismos, una sal de los mismos y un hidrato de los mismos, OM99-2 (WO 01/00663)), agente inhibidor de la γ secretasa, agente inhibidor de la coagulación de la proteína β amiloide (por ejemplo, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (JP-A-11-514333), PPI-558 (JP-A-2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), vacuna β amiloide, enzima degradante de β

amiloide, y similares, activadores de la función cerebral (por ejemplo, aniracetam, nicergolina), otro fármaco terapéutico para enfermedad de Parkinson [(por ejemplo, agonistas del receptor de dopamina (por ejemplo, L-DOPA, bromocriptina, pergolida, talipexol, pramipexol, Cabergolina, adamantadina), inhibidores de monoamina oxidasa (MAO) (por ejemplo, deprenilo, Selgilina (selegilina), remacemida, riluzol), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, trihexifenidilo, biperideno), inhibidores de COMT (por ejemplo, entacapone)], fármaco terapéutico para esclerosis lateral amiotrófica (por ejemplo, riluzol, etc., factor neurotrófico), fármaco terapéutico para comportamiento anormal, vagabundeo, y similares debido al avance de la demencia (por ejemplo, fármaco sedante, fármaco ansiolítico), inhibidores de apoptosis (por ejemplo, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347), promotores de la diferenciación neuronal o la regeneración neuronal (por ejemplo, leteprinim, xaliprodeno (SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, prosaptida, 5,6-dimetoxi-2-[2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina, 5,6-dimetoxi-2-[3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina, 6-[3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-6,7-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol y sus formas ópticamente activas, sales e hidratos de los mismos), antidepresivos (por ejemplo, desipramina, amitriptilina, imipramina, tramadol), fármaco antiepilepsia (por ejemplo, lamotrigina), fármacos ansiolíticos (por ejemplo, benzodiazepina), fármacos antiinflamatorios no esteroides (por ejemplo, meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, indometacina), fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad (DMARDs), fármacos anticitoquina (por ejemplo, inhibidor de TNF, inhibidor de MAP quinasa), fármacos esteroides (por ejemplo, dexametasona, hexestrol, acetato de cortisona), agentes terapéuticos para incontinencia o micción frecuente (por ejemplo, clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de

oxibutinina, clorhidrato de propiverina), inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil (citrato)), agonistas de dopamina (por ejemplo, apomorfin, etc.), antiarrítmicos (por ejemplo, mexiletina), hormonas sexuales o derivados de las mismas (por ejemplo, progesterona, estradiol, benzoato de estradiol), agentes terapéuticos para osteoporosis (por ejemplo, alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina salmón, estriol, ipriflavona, pamidronato de disodio, alendronato de sodio hidratado, incadronato de disodio), hormona paratiroidea (PTH), antagonistas del receptor de calcio, fármacos terapéuticos para insomnio (por ejemplo, medicamento de benzodiazepina, medicamento no benzodiazepina, agonista de melatonina), fármacos terapéuticos para esquizofrenia (por ejemplo, agentes antipsicóticos típicos tales como haloperidol, y similares; agentes antipsicóticos atípicos tales como clozapina, olanzapina, risperidona, aripiprazol, y similares; medicamento que actúa sobre el receptor de glutamato metabotrópico o receptor de glutamato conjugado con canal iónico; inhibidor de fosfodiesterasa), y similares.

[0180]

Además, un uso combinado con un método de trasplante de células madre neurales o células precursoras neurales preparadas a partir de células madre embrionarias o tejido nervioso o tejido neural fetal y un uso combinado con un agente farmacéutico tal como un inmunosupresivo después de trasplante y similares.

[0181]

Por otra parte, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con los siguientes fármacos concomitantes.

(1) agente terapéutico para diabetes

Por ejemplo, preparaciones insulínicas (por ejemplo, preparación insulínica animal extraída del páncreas de bovinos, cerdos; preparación insulínica humana sintetizada genéticamente usando *Escherichia coli*, levadura; insulina zinc; insulina protamina zinc; fragmento de insulina o

derivados (por ejemplo, INS-1), preparación insulínica oral), sensibilizante de insulina (por ejemplo, pioglitazona o una sal de la misma (de preferencia, clorhidrato), rosiglitazona o una sal de la misma (de preferencia, maleato), Tesaglitazar, Ragaglitazar, Muraglitazar, Edaglitazone, Metaglidasen, Naveglitazar, AMG-131, THR-0921), inhibidor de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanida (por ejemplo, metformina, buformina o una sal de la misma (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato)), secretagogo de insulina [sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, chlorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o hidrato de sal de calcio de la misma, secretagogo insulínico dependiente de glucosa (por ejemplo, ácido [(3S)-6-({2',6'-dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]bifenil-3-il}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético o una sal del mismo)], inhibidor de dipeptidilpeptidasa IV (por ejemplo, Alogliptina, Vildagliptina, Sitagliptina, Saxagliptina, T-6666, TS-021), agonista $\beta 3$ (por ejemplo, AJ-9677), agonista de GPR40, agonista del receptor de GLP-1 [por ejemplo, GLP-1, agente GLP-1MR, NN-2211, AC-2993 (exendina-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131], agonista de amilina (por ejemplo, pramlintide), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato de sodio), inhibidor de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidor de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón), inhibidor de SGLUT (cotransportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095), inhibidor de 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, BVT-3498), adiponectina o un agonista de la misma, inhibidor IKK (por ejemplo, AS-2868), fármacos mejoradores de la resistencia a leptina, agonistas del receptor de somatostatina, activadores de glucoquinasa (por ejemplo, Ro-28-1675), GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa), y similares.

[0182]

(2) agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas

Por ejemplo, se pueden mencionar inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, CT-112), factor neurotrófico y un agente potenciador del mismo (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, factores neurotróficos y fármacos mejoradores descritos en el documento W001/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol)), agente promotor de la regeneración nerviosa (por ejemplo, Y-128), inhibidor de PKC (por ejemplo, mesilato de ruboxistaurina), inhibidor de AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, piratoxantina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), ALT-711, EXO-226, Piridorina, piridoxamina), depuradores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico), vasodilatador cerebral (por ejemplo, tiapurida, mexiletina), agonistas del receptor de somatostatina (por ejemplo, BIM23190), inhibidor de la quinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK-1), y similares.

[0183]

(3) agente terapéutico para hiperlipidemia

Por ejemplo, compuesto de estatina (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, pitavastatina o una sal de la misma (por ejemplo, sal de sodio, sal de calcio)), inhibidores de escualeno sintasa (por ejemplo, acetato de lapaquistat o una sal del mismo), compuesto de fibrato (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato), inhibidor de ACAT (por ejemplo, Avasimibe, Eflucimibe), resina de intercambio aniónico (por ejemplo, colestiramina), probucol, fármaco de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol), etilicosapentato, fitosterol (por ejemplo, esteroles de soja, gamma orizanol), y similares.

[0184]

(4) agente antihipertensivo

Por ejemplo, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril),

antagonista de angiotensina II (por ejemplo, candesartan cilexetilo, losartan, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, ácido 1-[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-bencimidazol-7-carboxílico, Azilsartan, Azilsartan medoxomilo), antagonista de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina), abridor del canal de potasio (por ejemplo, levcromakalim, L-27152, AL 0671, NIP-121), clonidina, y similares.

[0185]

(5) agente antiobesidad

Por ejemplo, agente antiobesidad que actúa sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, amfepramona, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex; antagonistas del receptor MCH (por ejemplo, SB-568849; SNAP-7941; compuestos descritos en el documento WO01/82925 y WO01/87834); antagonista del neuropéptido y (por ejemplo, CP-422935); antagonistas del receptor de cannabinoides (por ejemplo, SR-141716, SR-147778); antagonista de grelina; inhibidor de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, BVT-3498)), inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, cetilistat), agonista β 3 (por ejemplo, AJ-9677, AZ40140), péptidos anoréxicos (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrófico ciliar)), agonista de colecistoquinina (por ejemplo, lintitript, FPL-15849), agente anorexigénico (por ejemplo, P-57), y similares.

[0186]

(6) diurético

Por ejemplo, derivado de xantina (por ejemplo, salicilato de teobromina y sodio, salicilato de teobromina y calcio), preparación de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidrocloreotiazida, hidroflumetiazida, bencilhidrocloreotiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazide), preparación de antialdosterona (por ejemplo, espirolactona, triamtereno), inhibidores de anhidrasa carbónica (por ejemplo, acetazolamida), agente de

clorobencensulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida), azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida, y similares.

[0187]

(7) agente quimioterapéutico

Por ejemplo, agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo o derivado del mismo), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, adriamicina), agentes antitumorales derivados de plantas (por ejemplo, vincristina, vindesina, Taxol), cisplatino, carboplatino, etopósido, y similares. De estos, se prefieren Furtulon y NeoFurtulon, que son derivados de 5-fluorouracilo, y similares.

[0188]

(8) agente inmunoterapéutico

Por ejemplo, componentes de microorganismos o bacterianos (por ejemplo, derivado de muramil dipéptido, Picibanilo), polisacáridos que tienen actividad potenciadora de la inmunidad (por ejemplo, lentinano, esquizofilano, crestina), citoquinas obtenidas por técnicas de ingeniería genética (por ejemplo, interferón, interleuquina (IL)), factores estimulantes de colonias (por ejemplo, factor estimulante de colonias de granulocitos, eritropoyetina), y similares, dando preferencia a las interleuquinas tales como IL-1, IL-2, IL-12, y similares.

[0189]

(9) agente antitrombótico

Por ejemplo, heparina (por ejemplo, heparina sódica, heparina cálcica, dalteparina sódica), warfarina (por ejemplo, warfarina de potasio), fármaco antitrombina (por ejemplo, argatrobano), agente trombolítico (por ejemplo, uroquinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidor de la agregación plaquetaria (por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, cilostazol, icosapentato de etilo, beraprost sódico, clorhidrato de sarpogrelato), y similares.

[0190]

(10) medicamento mejorador de caquexia

Por ejemplo, inhibidores de la ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina, etc.) [Cancer Research, Vol. 49, páginas 5935-5939, 1989], derivados de progesterona (por ejemplo, acetato de megestrol) [Journal of Clinical Oncology, Vol. 12, páginas 213-225, 1994], glucosteroides (por ejemplo, dexametasona, etc.), agentes de metoclopramida, agentes de tetrahidrocanabinol (las publicaciones son todas como se mencionaron con anterioridad), agentes mejoradores del metabolismo de las grasas (por ejemplo, ácido eicosapentanoico, etc.) [British Journal of Cancer, Vol. 68, páginas 314-318, 1993], hormonas del crecimiento, IGF-1 o anticuerpos de un factor inductor de caquexia tales como TNF- α , LIF, IL-6, oncostatina M, y similares.

[0191]

Dos o más tipos de los fármacos concomitantes anteriormente mencionados pueden ser usados en combinación en una proporción adecuada.

[0192]

También es posible aplicar el compuesto de la presente invención a cada una de las enfermedades mencionadas anteriormente en combinación con un agente biológico (por ejemplo, anticuerpo, preparación de la vacuna y similares), o como una terapia de combinación en combinación con un método de terapia de genes y similares.

[0193]

Los ejemplos del anticuerpo y preparación de la vacuna incluyen la preparación de vacunas para la angiotensina II, la preparación de vacunas para CETP, anticuerpo CETP, anticuerpo TNF α y anticuerpo a otra citoquina, la preparación de vacunas amiloide beta, vacuna contra la diabetes tipo 1 (por ejemplo, DIAPEP-277 fabricado por Peptor Ltd.), anticuerpos anti-VIH, la preparación de vacunas contra el VIH, y similares, una preparación de anticuerpo o vacuna para citoquina, enzima renina-angiotensina y un producto de la misma, la preparación de anticuerpo o vacuna para la enzima o

proteína implicada en el metabolismo de los lípidos en la sangre, un anticuerpo o vacuna para la enzima o proteína implicada en la coagulación de la sangre o del sistema fibrinolítico, la preparación de anticuerpo o vacunas para la proteína implicada en el metabolismo de los sacáridos o en la resistencia a la insulina y similares.

[0194]

Además, es posible un uso combinado con una preparación biológica implicada en un factor de crecimiento tal como GH, IGF y similares.

[0195]

Los ejemplos del método de terapia de genes incluyen un método de tratamiento en el que se utiliza un gen relacionado con citoquinas, enzima renina-angiotensina y un producto de los mismos, proteína G, receptor conjugado con proteína G y su enzima de fosforilación, un método de tratamiento en el que se utiliza un cebo de ADN tal como un cebo NFkappaB y similares, un método de tratamiento en el que se utiliza un antisentido, un método de tratamiento en el que se utiliza un gen relacionado a una enzima o proteína implicada en el metabolismo de los lípidos de la sangre (por ejemplo, un gen relacionado al metabolismo, excreción o absorción de colesterol o triglicérido o HDL-colesterol o fosfolípidos en la sangre), un método de tratamiento en el que se utiliza un gen relacionado a una enzima o proteína implicada en la terapia de angiogénesis dirigida a la obstrucción de los vasos periféricos y similares (por ejemplo, factores de crecimiento tales como HGF, VEGF, etc.), un método de tratamiento en el que se utiliza un gen relacionado a una proteína implicada en el metabolismo de los sacáridos o en la resistencia a la insulina, un antisentido para las citoquinas tales como TNF y similares, y similares.

[0196]

Además, es posible utilizarlo en combinación con diversos métodos de regeneración de órganos, tales como la regeneración del corazón, la regeneración renal, la regeneración de páncreas, la regeneración de los vasos

101

sanguíneos y similares o la terapia de trasplante de células en la que se utilizan células de médula ósea (células mielomonocíticas, células madre mieloides) o un órgano artificial que utiliza ingeniería de tejidos (por ejemplo, vaso sanguíneo artificial y lámina de células del músculo cardíaco).

[0197]

El momento de la administración del compuesto de la presente invención y el del fármaco concomitante no están limitados, y se pueden administrar simultáneamente o de manera escalonada al sujeto de la administración. Además, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden administrarse como dos preparaciones que cada una contiene ingrediente activo, o una sola preparación que contiene ambos ingredientes activos.

[0198]

La dosis del fármaco concomitante puede determinarse de manera apropiada basándose en la dosis empleada en situaciones clínicas. La relación de mezclado del compuesto de la presente invención y de un fármaco concomitante puede determinarse de manera apropiada dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad objetivo, los síntomas, la combinación y similares. Cuando el sujeto de administración es un ser humano, por ejemplo, puede utilizarse un fármaco concomitante de 0,01 a 100 partes en peso con respecto a 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

Ejemplos

[0199]

La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos, Ejemplos experimentales y Ejemplos de formulación que no se han de interpretar como limitativos y la invención se puede cambiar dentro del alcance de la presente invención.

[0200]

En los siguientes ejemplos, la "temperatura ambiente" implica generalmente alrededor de 10 °C a aproximadamente 35 °C. Las relaciones indicadas para solventes mixtos son relaciones de volumen de mezcla, a menos que se especifique cósalo contrario. % implica % en peso, a menos que se especifique cósalo contrario.

[0201]

En la cromatografía en columna de gel de sílice, NH implica el uso de gel de sílice ligado a aminopropilsilano. En HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), C18 significa el uso de gel de sílice ligado a octadecilo. Las relaciones de solventes de elución son relaciones de volumen de mezcla, a menos que se especifique cósalo contrario.

[0202]

Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva significan lo siguiente.

THF: tetrahidrofurano

DME: 1,2-dimetoxietano

DMF: N,N-dimetilformamida

DMA: N,N-dimetilacetamida

DMSO: dimetilsulfóxido

ESI: método de "electrospray"

APCI: ionización química atmosférica

[M+H]⁺: pico iónico molecular

M: concentración molar

N: concentración N

IPE: éter diisopropílico

HATU: hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

DMTMM: cloruro de dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio

HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

TFA: ácido trifluoroacético

pf: punto de fusión

[0203]

El ¹H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) se midió por RMN de tipo transformación de Fourier.

Para el análisis, se usaron ACD/SpecManager (nombre comercial), y similares. Los picos con protones muy suaves tales como un grupo hidroxilo, un grupo amino, y similares no se describen.

[0204]

El MS (espectro de masa) se midió por LC/MS (espectrómetro de masa-cromatografía líquida). Como método de ionización se utilizó el método de ESI (Ionización por electrospray) o el método APCI (Ionización química a presión atmosférica). Los datos indican aquellos hallados. En general, se observa un pico iónico molecular. En el caso de un compuesto que tiene un grupo ter-butoxicarbonilo (-Boc), se puede observar un pico después de la eliminación de un grupo ter-butoxicarbonilo o un grupo ter-butilo como un fragmento iónico. En el caso de un compuesto que tiene un grupo hidroxilo (-OH), se puede observar un pico después de la eliminación de H₂O como un fragmento iónico. En el caso de una sal, generalmente se observa un pico iónico molecular o un pico iónico fragmento de forma libre.

[0205]

El valor de análisis elemental (Anal.) muestra el valor calculado (Calc.) y valor experimental (Exp.).

[0206]

Ejemplo 1

(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona

[0207]

A) 5-metil-2-(piridin-4-il)benzoato de metilo

Una mezcla de 2-bromo-5-metilbenzoato de metilo (5,2 g), ácido piridin-4-borónico (4,2 g), carbonato de sodio (4,8 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,3 g), agua (10 mL) y DME (50 mL) se calentó en reflujo durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

(acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,5 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,45 (3H, s), 3,65 (3H, s), 7,18-7,25 (3H, m), 7,39 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,73 (1H, s), 8,59-8,64 (2H, m).

[0208]

B) clorhidrato de ácido 5-metil-2-(piridin-4-il)benzoico

Una mezcla de 5-metil-2-(piridin-4-il)benzoato de metilo (8,8 g), ácido clorhídrico 6 N (65 mL) y ácido acético (100 mL) se calentó a reflujo durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (6,6 g).

MS (APCI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 214,3.

[0209]

C) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona

Una suspensión de clorhidrato de ácido 5-metil-2-(piridin-4-il)benzoico (0,33 g), 4-bencil-4-hidroxipiperidina (0,38 g), HATU (0,75 g) y trietilamina (0,92 mL) en DMF (5,0 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y luego se purificó por HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua / acetonitrilo (con 0,1% de TFA)), la fracción obtenida se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,33 g).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,01-1,13 (2H, m), 1,22-1,49 (2H, m), 2,20-2,47 (4H, m), 2,56-2,78 (2H, m), 2,82-3,09 (2H, m),

105

4,09-4,29 (1H, m), 4,31-4,39 (1H, m), 6,99-7,28 (6H, m),
7,29-7,49 (4H, m), 8,52-8,66 (2H, m).

[0210]

Ejemplo 2

(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(3-metil-5-(piridin-4-il)-
1,2-oxazol-4-il)metanona

[0211]

A) 3-metil-5-(piridin-4-il)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla de acetoacetato de etilo (7,1 mL) y solución 2 M de metilamina en THF (28 mL) se le añadió yodo (2,2 g) en baño de agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo/THF. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida.

A una solución del residuo obtenido en tolueno (60 mL) se le añadió trietilamina (12 mL) y cloruro de isonicotinoílo (5,2 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida.

Una suspensión del residuo obtenido y clorhidrato de hidroxilamina (2,6 g) en ácido acético (50 mL) se calentó a reflujo durante 3 hr y el solvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,95 g).

MS (APCI+): $[M+H]^+$ 233,2.

[0212]

B) Ácido 3-metil-5-(piridin-4-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico

A una solución de 3-metil-5-(piridin-4-il)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo (0,95 g) en un solvente mixto de THF (20 mL)/metanol (10 mL) se le añadió solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (5,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa obtenida se acidificó con ácido clorhídrico 1N, se añadió cloruro de sodio a la misma hasta que la mezcla se saturó y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,48 g).

MS (ESI+): $[M+H]^+$ 204,9.

[0213]

C) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(3-metil-5-(piridin-4-il)-1,2-oxazol-4-il)metanona

Una suspensión de ácido 3-metil-5-(piridin-4-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico (0,25 g), 4-bencil-4-hidroxipiperidina (0,35 g), HATU (0,70 g) y trietilamina (0,85 mL) en DMF (5,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y luego se purificó por HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (con 0,1% de TFA)) y la fracción obtenida se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,29 g).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,12-1,37 (2H, m), 1,41-1,60 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,65 (2H, brs), 3,05-3,31 (3H, m), 4,21-4,37 (1H, m), 4,54 (1H, s), 7,03-7,34 (5H, m), 7,50-7,60 (2H, m), 8,73 (2H, d, $J = 5,3$ Hz).

[0214]

Ejemplo 4

4-((4-hidroxi-1-(5-metil-2-(piridin-4-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo

[0215]

A) 4-(4-bromobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una suspensión de magnesio (2,9 g) en éter dietílico (50 mL) se le añadió gota a gota 1,2-dibromoetano (0,90 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 min. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de bromuro de 4-bromobencilo (25 g) en éter dietílico (150 mL) sobre 30 min o más a 0°C y luego se añadió gota a gota una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (16 g) en éter dietílico (200 mL) sobre 30 min o más 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (12 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (9H, s), 1,47 (2H, brs), 1,55 (2H, dd, J = 12,0, 3,6 Hz), 2,71 (2H, s), 3,08 (2H, t, J = 11,6 Hz), 3,85 (2H, brs), 7,07 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,4 Hz).

[0216]

B) 4-(4-cianobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

Una mezcla de 4-(4-bromobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (35 g), K₄Fe(CN)₆ (12 g), acetato de paladio (II) (1,1 g), carbonato de sodio (11 g), 2-propanol (7,5 mL) y DMA (150 mL) se agitó a 120 °C durante 12 hr. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura

ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (17 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (9H, s), 1,47 (2H, brs), 1,55-1,56 (2H, m), 2,82 (2H, s), 3,09 (2H, t, $J = 11,6$ Hz), 3,87 (2H, brs), 7,33 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8,4$ Hz).

[0217]

C) clorhidrato de 4-(4-cianobencil)-4-hidroxipiperidina

A una solución de 4-(4-cianobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (19 g) en 1,4-dioxano (50 mL) se le añadió HCl 4,0 M/solución de 1,4-dioxano (76 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 hr. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo (100 mL) y éter dietílico (200 mL) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (9,3 g).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,52 (2H, d, $J = 13,2$ Hz), 1,72 (2H, td, $J = 13,2, 4,8$ Hz), 2,83 (2H, s), 2,93-3,07 (4H, m), 5,00 (1H, s), 7,45 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,76 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,86 (1H, brs), 9,15 (1H, brs).

[0218]

D) 4-((4-hidroxi-1-(5-metil-2-(piridin-4-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo

Mediante un método similar al del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -0,07-0,93 (1H, m), 0,96-1,14 (1H, m), 1,21-1,54 (2H, m), 2,28-2,48 (4H, m), 2,55-3,08 (4H, m), 4,08-4,30 (1H, m), 4,49 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 7,12-7,50 (7H, m), 7,65-7,76 (2H, m), 8,60 (2H, dd, $J = 16,2, 5,3$ Hz).

[0219]

Ejemplo 8

(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona

[0220]

A) 1-(5-metil-2-(piridin-4-il)benzoil)piperidin-4-ona

Una suspensión de clorhidrato de ácido 5-metil-2-(piridin-4-il)benzoico (2,0 g), clorhidrato de piperidin-4-ona (1,2 g), DMTMM (3,3 g) y N-metilmorfolina (2,6 mL) en DMF (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 hr y luego durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,73 g).

MS (APCI+): $[M+H]^+$ 295,1.

[0221]

B) (4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il) (5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona

Solución 3 M de bromuro de metilmagnesio-éter dietílico (0,84 mL) se añadió a una solución de 1-(5-metil-2-(piridin-4-il)benzoil)piperidin-4-ona (0,37 g) en THF (10 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua a 0°C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,19 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,09-1,64 (8H, m), 2,42 (3H, s), 2,58-3,27 (3H, m), 4,18-4,39 (1H, m), 7,09-7,56 (5H, m), 8,61 (2H, d, $J = 4,5$ Hz).

[0222]

Ejemplo 9

(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il) (5-(piridin-4-il)-1,3-benzodioxol-4-il)metanona

[0223]

A) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il) (5-bromo-1,3-benzodioxol-4-il)metanona

Una suspensión de ácido 5-bromo-1,3-benzodioxol-4-carboxílico (0,50 g), 4-bencil-4-hidroxipiperidina (0,59 g), HATU (1,2 g) y trietilamina (1,4 mL) en DMF (5,0 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,85 g).

MS (APCI+): $[M+H]^+$ 418,1.

[0224]

B) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il) (5-(piridin-4-il)-1,3-benzodioxol-4-il)metanona

Una mezcla de (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il) (5-bromo-1,3-benzodioxol-4-il)metanona (0,50 g), ácido piridin-4-borónico (0,22 g), carbonato de sodio (0,38 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,069 g), agua (0,50 mL) y DME (2,5 mL) se agitó a 150°C durante 1 hr bajo irradiación microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,85 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,18-0,32 (1H x 1/2, m), 1,03-1,12 (1H x 1/2, m), 1,15-1,36 (2H, m), 1,42-1,74 (2H, m), 2,38-2,52 (1H, m), 2,72 (1H, s), 2,75-2,88 (1H, m), 2,97-3,25 (2H, m), 4,40-4,54 (1H, m), 6,10 (2H, s), 6,87-6,98 (2H, m), 7,02-7,16 (2H, m), 7,22-7,34 (4H, m), 7,43-7,47 (1H, m), 8,53-8,67 (2H, m).

[0225]

Ejemplo 14

(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il) (2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona

[0226]

111

A) 2-(6-cloropirimidin-4-il)benzoato de metilo

Una mezcla de 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (2,0 g), 2,6-dicloropirimidina (1,4 g), carbonato de sodio (2,4 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,44 g), agua (2,0 mL) y DME (10 mL) se agitó a 150°C durante 1 hr bajo irradiación microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,60 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3,75 (3H, s), 7,49-7,67 (4H, m), 7,90 (1H, dd, $J = 7,3, 1,3$ Hz), 9,01 (1H, d, $J = 1,3$ Hz).

[0227]

B) 2-(pirimidin-4-il)benzoato de metilo

Una suspensión de 2-(6-cloropirimidin-4-il)benzoato de metilo (0,60 g), trietilamina (1,7 mL) y paladio sobre carbón al 10% (con agua (50%), 0,26 g) en metanol (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con salmuera saturada. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,49 g).

MS (APCI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 215,2.

[0228]

C) clorhidrato del ácido 2-(pirimidin-4-il)benzoico

Una mezcla de 2-(pirimidin-4-il)benzoato de metilo (0,49 g), ácido acético (2,0 mL) y ácido clorhídrico 6 N (10 mL) se calentó a reflujo durante 5 hr. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,45 g).

MS (APCI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 201,2.

[0229]

D) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona

Una suspensión de clorhidrato del ácido 2-(pirimidin-4-il)benzoico (0,20 g), 4-bencil-4-hidroxipiperidina (0,24 g), HATU (0,48 g) y trietilamina (0,59 mL) en DMF (3,0 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,11 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,29-1,42 (2H, m), 1,50-1,78 (3H, m), 2,61-2,82 (2H, m), 2,86-3,40 (3H, m), 4,37-4,60 (1H, m), 7,06-7,46 (6H, m), 7,47-7,84 (4H, m), 8,66-8,81 (1H, m), 8,85-9,27 (1H, m).

[0230]

Ejemplo 16

(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metanona

[0231]

A) 2-isonicotinoil-3-oxobutanoato de etilo

Una mezcla de ácido isonicotínico (10 g) y cloruro de tionilo (18 mL) se agitó a 70°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo se le añadió diclorometano (280 mL) y el cloruro de magnesio (II) (5,1 g), piridina (8,5 g) y 3-oxobutanoato de etilo (14 g) se le añadieron al mismo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr y se vertió en agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (11 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,46 (3H, s), 3,96 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 7,36 (2H, m), 8,75 (2H, brs).

[0232]

B) 5-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 2-isonicotinoil-3-oxobutanoato de etilo (8,0 g) en etanol (80 mL) se le añadió hidrazina (1,7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y se vertió en solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6,4 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,51 (3H, s), 4,25 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 7,63 (2H, dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz), 8,66 (2H, dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz), 11,84 (1H, brs).

[0233]

C) ácido 5-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución de 5-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,1 g) en etanol (20 mL) se le añadió hidróxido de sodio (8,0 g) y agua (10 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida, el pH de la mezcla se ajustó a 5 con ácido clorhídrico 2N y la mezcla se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se recolectó por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título (2,4 g).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,49 (3H, s), 7,68 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,61 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 12,5 (1H, brs), 13,5 (1H, brs).

[0234]

D) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metanona

Una mezcla de ácido 5-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,47 g) y cloruro de tionilo (5 mL) se agitó a 70°C durante 2 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se le añadió diclorometano (5,0 mL) y trietilamina (0,29 g). La mezcla se añadió a una solución de 4-bencil-4-hidroxipiperidina (0,36 g) en diclorometano (5 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se

extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y luego se purificó otra vez mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,070 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (2H, s), 1,63 (2H, s), 2,31 (3H, s), 2,67 (2H, s), 3,07-3,16 (1H, m), 3,30-3,34 (1H, m), 3,49 (2H, s), 4,59 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,11 (2H, s), 7,28-7,33 (3H, m), 7,56 (2H, s), 8,61 (2H, d, J = 4,8 Hz).

[0235]

Ejemplo 30

(4-fluoro-2-(piridin-4-il)fenil)(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)metanona

[0236]

A) 4-fluoro-2-(piridin-4-il)benzoato de metilo

Una mezcla de 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (1,5 g), ácido piridin-4-borónico (0,95 g), carbonato de sodio (1,0 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,22 g), agua (1,5 mL) y DME (9,0 mL) se agitó a 120°C durante 1 hr bajo irradiación microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,89 g).

MS (APCI+): [M+H]⁺ 232,1.

[0237]

B) clorhidrato de ácido 4-fluoro-2-(piridin-4-il)benzoico

Una mezcla de 4-fluoro-2-(piridin-4-il)benzoato de metilo (0,88 g) y ácido clorhídrico 6 N (13 mL) se agitó a 90°C durante 18 hr. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,96 g).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27-7,65 (2H, m), 7,82-8,26 (3H, m), 8,95 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 13,25 (1H, brs).

[0238]

C) (4-fluoro-2-(piridin-4-il)fenil)(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)metanona

Una suspensión de clorhidrato de ácido 4-fluoro-2-(piridin-4-il)benzoico (0,15 g), 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol (0,17 g), HATU (0,34 g) y trietilamina (0,41 mL) en DMF (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,16 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,97-1,12 (1H, m), 1,20-1,34 (1H, m), 1,39-1,60 (2H, m), 2,55 (1H, s), 2,74-3,29 (4H, m), 4,40 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 7,01-7,23 (4H, m), 7,31-7,54 (3H, m), 7,63 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 8,44 (1H, brs), 8,58-8,76 (2H, m).

[0239]

Ejemplo 37

(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona

[0240]

A) 4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una suspensión de magnesio (1,2 g) y 1,2-dibromoetano (0,11 mL) en THF (30 mL) se le añadió una solución de cloruro de 4-fluorobencilo (6,3 mL) en THF (10 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1 hr a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C , una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (5,0 g) en THF (10 mL) se le añadió a la misma y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua a 0°C y luego solución acuosa saturada de

tartrato de sodio y potasio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (4,8 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,34-1,72 (13H, m), 2,73 (2H, s), 3,09 (2H, t, $J = 11,3$ Hz), 3,85 (2H, d, $J = 9,8$ Hz), 6,95-7,06 (2H, m), 7,10-7,20 (2H, m).

[0241]

B) clorhidrato de 4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidina

A una solución de 4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (2,0 g) en etanol (10 mL) se le añadió solución 2,0 M de HCl/etanol (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 hr. El solvente se evaporó a presión reducida y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de etanol/hexano para dar el compuesto del título (1,4 g).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40-1,77 (4H, m), 2,71 (2H, s), 2,86-3,16 (4H, m), 4,79 (1H, s), 7,02-7,33 (4H, m), 8,83 (2H, brs).

[0242]

C) (4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona

Por un método similar al del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,08-1,56 (5H, m), 2,28-2,47 (4H, m), 2,51-2,82 (2H, m), 2,87-3,15 (2H, m), 4,33-4,59 (1H, m), 6,88-7,57 (9H, m), 8,52-8,75 (2H, m).

[0243]

Ejemplo 44

(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2,4'-bipiridin-3-il)metanona

[0244]

A) 2,4'-bipiridin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 2-cloronicotinato de etilo (16,2 g), ácido piridin-4-borónico (12,9 g), carbonato de sodio (27,8 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,04 g), agua (50,0 mL) y DME (250 mL) se agitó durante la noche a 100 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (14,1 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,09 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,19 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,39-7,48 (3H, m), 8,21 (1H, dd, J = 7,8, 1,7 Hz), 8,66-8,74 (2H, m), 8,81 (1H, dd, J = 4,7, 1,7 Hz).

[0245]

B) diclorhidrato de ácido 2,4'-bipiridin-3-carboxílico

Una solución de 2,4'-bipiridin-3-carboxilato de etilo (14,1 g) en ácido clorhídrico 6 N (200 mL) se calentó a reflujo durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida, al residuo obtenido se añadió tolueno y el solvente se evaporó otra vez a presión reducida para dar el compuesto del título (16,4 g).

MS (APCI+): [M+H]⁺ 201,1.

[0246]

C) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2,4'-bipiridin-3-il)metanona

Una suspensión de diclorhidrato de ácido 2,4'-bipiridin-3-carboxílico (5,0 g), 4-bencil-4-hidroxipiperidina (3,9 g), HATU (10 g) y trietilamina (13 mL) en DMF (50 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (3,2 g).

110

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,06-1,74 (5H, m), 2,34-3,18 (5H, m), 4,42-4,60 (1H, m), 6,98-7,15 (2H, m), 7,21-7,34 (3H, m), 7,41 (1H, dd, J = 7,6, 4,9 Hz), 7,61 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,70-7,83 (2H, m), 8,62-8,81 (3H, m).

pf 150-152 °C

[0247]

Ejemplo 54

(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona

[0248]

A) 2-(3-oxidepirimidin-4-il)nicotinato de metilo

Una mezcla de 2-cloronicotinato de metilo (2,0 g), 1-óxido de pirimidina (0,95 g), carbonato de potasio (3,2 g), acetato de paladio (II) (0,13 g), tetrafluoroborato de tri-ter-butilfosfina (0,51 g), cianuro de cobre (I) (0,10 g) y 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a 150 °C durante 2 hr bajo irradiación microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,48 g).

MS (APCI+): [M+H]⁺ 232,1.

[0249]

B) 2-(pirimidin-4-il)nicotinato de metilo

Una suspensión de 2-(3-oxidepirimidin-4-il)nicotinato de metilo (0,28 g), trietilamina (0,84 mL) y Paladio sobre carbono al 10% (con agua (50%), 0,20 g) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 hr bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,20 g).

MS (APCI+): [M+H]⁺ 216,0.

[0250]

C) diclorhidrato de ácido 2-(pirimidin-4-il)nicotínico

Una mezcla de 2-(pirimidin-4-il)nicotinato de metilo (0,19 g), ácido acético (1,0 mL) y ácido clorhídrico 6 N (5

119
mL) se calentó a reflujo durante 5 hr. El solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,26 g).

MS (APCI+): $[M+H]^+$ 202,1.

[0251]

D) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona

Una suspensión de diclorhidrato de ácido 2-(pirimidin-4-il)nicotínico (0,24 g), 4-bencil-4-hidroxipiperidina (0,20 g), HATU (0,50 g) y trietilamina (0,74 mL) en DMF (6 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,085 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,27-2,00 (5H, m), 2,80 (2H, s), 3,09-3,52 (3H, m), 4,43-4,67 (1H, m), 7,12-7,22 (2H, m), 7,28-7,50 (4H, m), 7,61-7,75 (1H, m), 8,16-8,27 (1H, m), 8,73-9,23 (3H, m).

[0252]

Ejemplo 67

2,4'-bipiridin-3-il(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

Una suspensión de ácido 2-cloronicotínico (0,15 g), clorhidrato de 4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidina (0,26 g), HATU (0,43 g) y trietilamina (0,66 mL) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DME (5,0 mL) y ácido piridin-4-borónico (0,13 g), carbonato de sodio (0,20 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,055 g) y agua (1,0 mL) se añadieron al mismo y la mezcla se agitó a 140°C durante 1 hr bajo irradiación microondas. La mezcla de

reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y luego se purificó mediante HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (con 0,1% de TFA)) y la fracción obtenida se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,21 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,83-1,58 (5H, m), 2,31-2,50 (1H, m), 2,56-3,18 (4H, m), 4,39-4,62 (1H, m), 6,89-7,18 (4H, m), 7,42 (1H, dd, $J = 7,5, 4,9$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 7,69-7,86 (2H, m), 8,67 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 8,71-8,83 (2H, m).

[0253]

Ejemplo 70

4-((1-(2,4'-bipiridin-3-ilcarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo

[0254]

A) 4-(1-((2-cloropiridin-3-il)carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il)benzonitrilo

Una suspensión de ácido 2-cloronicotínico (0,20 g), clorhidrato de 4-(4-cianobencil)-4-hidroxipiperidina (0,32 g), HATU (0,72 g) y trietilamina (0,89 mL) en DMF (4,0 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró a través de gel de sílice básico. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,45 g).

MS (APCI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356,0.

[0255]

B) 4-((1-(2,4'-bipiridin-3-il)carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo

Una mezcla de 4-(1-((2-cloropiridin-3-il)carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il)benzonitrilo (0,45 g), ácido piridin-4-borónico (0,19 g), carbonato de sodio (0,40 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,073 g), agua (0,60 mL) y DME (3,0 mL) se agitó a 150°C durante 1 hr bajo irradiación microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,27 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,00-1,62 (5H, m), 2,35-3,17 (5H, m), 4,41-4,63 (1H, m), 7,16-7,45 (3H, m), 7,50-7,85 (5H, m), 8,65 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,71-8,84 (2H, m).

[0256]

Ejemplo 82

(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1,3-oxazol-5-il)fenil)metanona

[0257]

A) 2-(1,3-oxazol-5-il)benzoato de metilo

A una solución de 2-formilbenzoato de metilo (15 g) y isocianuro de tosilmétilo (18 g) en metanol (250 mL) se le añadió carbonato de potasio (15 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 hr. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (4,0 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,85 (3H, s), 7,30 (1H, s), 7,40-7,50 (1H, m), 7,50-7,65 (2H, m), 7,75-7,85 (1H, m), 7,94 (1H, s).

[0258]

B) ácido 2-(1,3-oxazol-5-il)benzoico

A una solución de 2-(1,3-oxazol-5-il)benzoato de metilo (4,0 g) en THF (40 mL) se le añadió solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se lavó con ter-butilmetiléter. El pH de la capa acuosa obtenida se ajustó a 2 con ácido clorhídrico 2N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo/éter de petróleo para dar el compuesto del título (3,3 g).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,45 (1H, s), 7,50-7,60 (1H, m), 7,60-7,70 (2H, m), 7,70-7,80 (1H, m), 8,46 (1H, s), 13,19 (1H, brs).

[0259]

C) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1,3-oxazol-5-il)fenil)metanona

Una suspensión de ácido 2-(1,3-oxazol-5-il)benzoico (0,30 g), 4-bencil-4-hidroxipiperidina (0,36 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,46 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,40 g) y trietilamina (0,40 g) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,28 g).

MS (APCI+): $[M+H]^+$ 363,2.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,90-1,05 (0,5H, m), 1,20-1,40 (2H, m), 1,40-1,55 (0,5H, m), 1,55-1,65 (1,5H, m), 1,70-1,80 (0,5H, m), 2,60-2,83 (2H, m), 3,00-3,30 (3H, m), 4,50-4,70 (1H, m), 7,10-7,20 (2H, m), 7,20-7,25 (0,5H, m), 7,30-7,40

(4H, m), 7,40-7,50 (2,5H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,79 (0,5H, s), 7,89 (0,5H, s).

[0260]

Ejemplo 86

2,4'-bipiridin-3-il(4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxi-
piperidin-1-il)metanona

[0261]

A) 4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxi-
piperidin-1-carboxilato de
ter-butilo

A una suspensión de magnesio (1,2 g) y 1,2-dibromoetano (0,11 mL) en éter dietílico (30 mL) se le añadió una solución de bromuro de 3,4-difluorobencilo (10 g) en éter dietílico (10 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con THF (30 mL) y se enfrió a -78 °C. Una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (5,0 g) en THF (10 mL) se añadió a la misma y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una pequeña cantidad de ácido clorhídrico 1N a 0°C para neutralizar la reacción. Se añadió la solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (4,9 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,37-1,68 (14H, m), 2,71 (2H, s), 3,09 (2H, t, J = 11,5 Hz), 3,86 (2H, d, J = 9,8 Hz), 6,90 (1H, ddd, J = 6,1, 4,1, 2,3 Hz), 6,97-7,18 (2H, m).

[0262]

B) clorhidrato de 4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxi-
piperidina

A una solución de 4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxi-
piperidin-1-carboxilato de ter-butilo (4,7 g) en
etanol (30 mL) se le añadió solución 2,0 M de HCl/etanol (36

mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó a presión reducida y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (3,5 g).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,38-1,81 (4H, m), 2,72 (2H, s), 2,88-3,14 (4H, m), 4,91 (1H, s), 6,97-7,16 (1H, m), 7,23-7,43 (2H, m), 8,98 (2H, brs).

[0263]

C) 2,4'-bipiridin-3-il(4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

Una suspensión de diclorhidrato de ácido 2,4'-bipiridin-3-carboxílico (0,30 g), clorhidrato de 4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidina (0,38 g), HATU (0,63 g) y trietilamina (0,77 mL) en DMF (4,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,32 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,84-1,00 (1H, m), 1,11-1,38 (2H, m), 1,43-1,60 (1H, m), 2,28-2,49 (1H, m), 2,55-2,75 (1H, m), 2,78-3,17 (3H, m), 4,41-4,62 (1H, m), 6,67-7,01 (2H, m), 7,01-7,17 (1H, m), 7,43 (1H, dd, $J = 7,5, 4,9$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 7,71-7,86 (2H, m), 8,67 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 8,72-8,84 (2H, m).

[0264]

Ejemplo 87

2,4'-bipiridin-3-il(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

[0265]

A) 4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una suspensión de magnesio (1,2 g) y 1,2-dibromoetano (0,11 mL) en éter dietílico (30 mL) se le añadió una solución

de bromuro de 2,4-difluorobencilo (10 g) en éter dietílico (10 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hr. La mezcla de reacción se diluyó con THF (30 mL) y se enfrió a -78°C y una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (5,0 g) en THF (10 mL) se añadió. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una pequeña cantidad de ácido clorhídrico 1N a 0°C para neutralizar la reacción. Se le añadió solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (3,9 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,38-1,52 (11H, m), 1,56-1,73 (2H, m), 2,78 (2H, d, $J = 1,1$ Hz), 3,10 (2H, t, $J = 11,5$ Hz), 3,86 (2H, d, $J = 10,2$ Hz), 6,76-6,90 (2H, m), 7,19 (1H, td, $J = 8,6, 6,6$ Hz).

[0266]

B) clorhidrato de 4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidina

A una solución de 4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (3,7 g) en etanol (30 mL) se le añadió solución 2,0 M de HCl/etanol (28 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó a presión reducida y el sólido obtenido se recrystalizó a partir de acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (2,9 g).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,39-1,87 (4H, m), 2,73 (2H, s), 2,87-3,16 (4H, m), 4,92 (1H, s), 7,04 (1H, td, $J = 8,5, 2,6$ Hz), 7,18 (1H, td, $J = 9,9, 2,4$ Hz), 7,30-7,50 (1H, m), 8,76 (1H, brs), 9,10 (1H, brs).

[0267]

126

C) 2,4'-bipiridin-3-il(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

Una suspensión de diclorhidrato de ácido 2,4'-bipiridin-3-carboxílico (0,30 g), clorhidrato de 4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidina (0,38 g), HATU (0,63 g) y trietilamina (0,77 mL) en DMF (4,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,30 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,81-1,62 (4H, m), 2,36-2,57 (1H, m), 2,60-3,20 (4H, m), 4,39-4,62 (1H, m), 6,71-6,90 (2H, m), 6,95-7,20 (1H, m), 7,36-7,49 (1H, m), 7,63 (1H, brs), 7,74 (2H, brs), 8,53-8,88 (3H, m).

[0268]

Ejemplo 92

(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona

Una suspensión de diclorhidrato de ácido 2-(pirimidin-4-il)nicotínico (0,25 g), clorhidrato de 4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidina (0,22 g), HATU (0,52 g) y trietilamina (0,76 mL) en DMF (3 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,050 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,21-1,98 (5H, m), 2,76 (2H, s), 3,10-3,50 (3H, m), 4,44-4,67 (1H, m), 6,96-7,07 (2H, m), 7,09-7,20 (2H, m), 7,40-7,50 (1H, m), 7,62-7,76 (1H, m), 8,23

(1H, d, J = 4,9 Hz), 8,74 (1H, dd, J = 4,5, 1,5 Hz), 8,81-9,23 (2H, m).

pf 171-173°C

[0269]

Ejemplo 44

(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2,4'-bipiridin-3-il)metanona

[0270]

A) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-cloropiridin-3-il)metanona

A una mezcla de ácido 2-cloronicotínico (1,0 g), tolueno (15 mL) y DME (5 mL) se le añadió cloruro de tionilo (0,51 mL) y la mezcla se agitó a 90°C durante 4 hr bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en THF (15 mL) y trietilamina (0,97 mL) y 4-bencil-4-hidroxipiperidina (1,1 g) se añadieron a la misma. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añadió solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,9 g).

MS (APCI+): [M+H]⁺ 331,1.

[0271]

B) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2,4'-bipiridin-3-il)metanona

Una mezcla de (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-cloropiridin-3-il)metanona (5,0 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,87 g), ácido piridin-4-borónico (2,2 g), carbonato de sodio (4,8 g), DMF (50 mL) y agua (10 mL) se agitó durante la noche a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó

128

sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,4 g). El compuesto se cristalizó a partir de acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título en forma de cristales.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,05-1,73 (5H, m), 2,34-2,53 (1H, m), 2,61-3,25 (4H, m), 4,37-4,64 (1H, m), 6,96-7,16 (2H, m), 7,19-7,34 (3H, m), 7,42 (1H, dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz), 7,54-7,85 (3H, m), 8,60-8,83 (3H, m).

pf 150°C

[0272]

Ejemplo 92

(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona

[0273]

A) 2-(1-etoxivinil)nicotinato de etilo

A una mezcla de 2-cloronicotinato de etilo (23 g), tributil(1-etoxivinil)estaño (64 mL) y tolueno (400 mL) se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (7,3 g) y la mezcla se agitó durante la noche a 80°C bajo una atmósfera de argón. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (27 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31-1,42 (6H, m), 3,91 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,34 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,43 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 4,95 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,29 (1H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz), 8,64 (1H, dd, $J = 4,9, 1,9$ Hz).

[0274]

B) 2-acetilnicotinato de etilo

A una mezcla de 2-(1-etoxivinil)nicotinato de etilo (27 g) y acetona (300 mL) se le añadió ácido clorhídrico 2M (370 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó a presión reducida, al

129

residuo se le añadió acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (15 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,37 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,69 (3H, s), 4,39 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 7,7, 4,7$ Hz), 8,02 (1H, dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz), 8,71 (1H, dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz).

[0275]

C) (4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona

Una mezcla de 2-acetilnicotinato de etilo (15 g), N,N-dimetilformamida dimetilacetal (150 mL) y acetonitrilo (150 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con un solvente mixto de acetato de etilo y hexano y se disolvió en n-butanol (150 mL) y N,N-diisopropiletilamina (150 mL). Se le añadió acetato de formamidina (48 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. A la capa acuosa se le añadió carbonato de potasio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 2-(pirimidin-4-il)nicotinato de etilo (5,8 g) y 2-(pirimidin-4-il)nicotinato de butilo (1,8 g), respectivamente. Una mezcla del mismo se disolvió en un solvente mixto de etanol (100 mL) y agua (20 mL), se le añadió solución acuosa 4M de hidróxido de litio (13 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el

residuo obtenido se disolvió en agua. El pH de la solución se ajustó a 4 con ácido clorhídrico 1M y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió DMF (100 mL), trietilamina (15 mL), clorhidrato de 4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidina (6,5 g) y HATU (13 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua, el material insoluble se eliminó mediante filtración y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y se cristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (2,5 g) en forma de cristales.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,18-2,09 (5H, m), 2,77 (2H, brs), 3,08-3,63 (3H, m), 4,61 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 6,91-7,86 (6H, m), 8,25 (1H, brs), 8,68-9,36 (3H, m).

pf 174°C

[0276]

Ejemplo 102

(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1,3-oxazol-5-il)fenil)metanona

[0277]

Una suspensión de ácido 2-(1,3-oxazol-5-il)benzoico (0,15 g), clorhidrato de 4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidina (0,16 g), HATU (0,36 g) y trietilamina (1,1 mL) en DMF (5,0 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,26 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,81-1,86 (5H, m), 2,67 (1H, s), 2,79 (1H, s), 2,99-3,36 (3H, m), 4,60 (1H, m), 6,74-6,90 (2H, m), 7,04-7,23 (1H, m), 7,27-7,52 (4H, m), 7,71 (1H, m), 7,90 (1H, s).

[0278]

Ejemplo 105

(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona

[0279]

Una suspensión de diclorhidrato de ácido 2-(pirimidin-4-il)nicotínico (0,36 g), clorhidrato de 4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidina (0,42 g), HATU (0,75 g) y trietilamina (1,1 mL) en DMF (5 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,18 g).

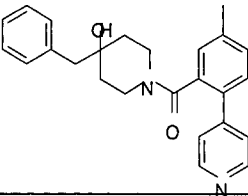
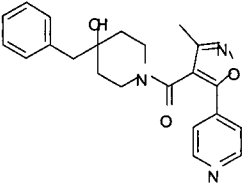
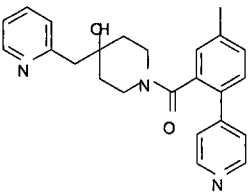
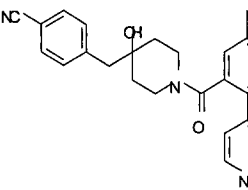
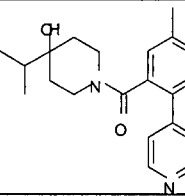
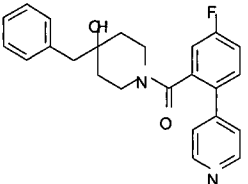
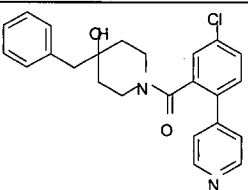
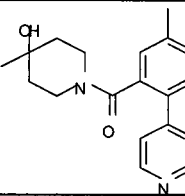
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,29-2,01 (5H, m), 2,80 (2H, s), 3,09-3,49 (3H, m), 4,40-4,66 (1H, m), 6,76-6,91 (2H, m), 7,10-7,24 (1H, m), 7,38-7,51 (1H, m), 7,60-7,76 (1H, m), 8,17-8,29 (1H, m), 8,70-8,78 (1H, m), 8,79-8,90 (1H, m), 8,91-9,23 (1H, m).

[0280]

Los compuestos de los ejemplos producidos de acuerdo con el método antes mencionado o un método análogo del mismo se muestran en las siguientes tablas. MS en las tablas significa aquellos hallados.

[0281]

Tabla 1

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
1	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		387,2
2	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-yl)(3-metil-5-(piridin-4-il)-1,2-oxazol-4-il)metanona		378,1
3	(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		388,2
4	4-((4-hidroxi-1-(5-metil-2-(piridin-4-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo		412,3
5	(4-hidroxi-4-isopropilpiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		339,2
6	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-fluoro-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		391,2
7	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-cloro-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		407,1
8	(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		311,2

[0282]

Tabla 2

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
9	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-(piridin-4-yl)-1,3-benzodioxol-4-il)metanona		417,1
10	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metoxi-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		403,2
11	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(piridin-4-il)fenil)metanona		373,2
12	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(4-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		387,2
13	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(4-fluoro-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		391,3
14	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		374,2
15	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		388,2
16	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metanona		377,2

[0283]

Tabla 3

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
17	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(1,5-dimetil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metanona		391,2
18	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(3-fluoro-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		391,2
19	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-fluoro-6-(piridin-4-il)fenil)metanona		391,2
20	(5-fluoro-2-(piridin-4-il)fenil)(4-hidroxi-4-(pyridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)metanona		392,2
21	(4-etil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		325,2
22	(4-hidroxi-4-propilpiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		339,3
23	(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)(2-(piridin-4-il)fenil)metanona		374,2
24	(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)(5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)metanona		381,1

[0284]

Tabla 4

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
25	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)metanona		380,2
26	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il)metanona		380,2
27	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(3-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		387,2
28	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)metanona		391,2
29	(2-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)metanona		392,1
30	(4-fluoro-2-(piridin-4-il)fenil)(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)metanona		392,1
31	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-metil-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)metanona		394,2
32	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)metanona		377,2

[0285]

Tabla 5

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
33	(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)metanona		378.2
34	(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		375.2
35	(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)(2-metil-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)metanona		395.2
36	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-metil-6-(piridin-4-il)fenil)metanona		387.2
37	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		405.2
38	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(piridin-4-il)fenil)metanona		391.2
39	(4-(4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilmetil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		396.2
40	(4-(4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilmetil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(piridin-4-il)fenil)metanona		382.1

[0286]

Tabla 6

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
41	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-(piridin-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metanona		431,1
42	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(1-ter-butil-5-(piridin-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metanona		487,2
43	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-metil-4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il)metanona		394,2
44	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2,4'-bipiridin-3-il)metanona		374,2
45	((7-endo)-7-bencil-7-hidroxi-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)(2-(piridin-4-il)fenil)metanona		415,2
46	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(4-fluoro-2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		392,2
47	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(4-fluoro-2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		410,2
48	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		392,2

[0287]

Tabla 7

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
49	(4-(2-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(piridin-4-il)fenil)metanona		391,2
50	(4-(3-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(piridin-4-il)fenil)metanona		391,2
51	(4-(3-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		392,1
52	(4-(2-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		392,2
53	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(4,5-difluoro-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		409,1
54	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona		375,2
55	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(4,5-difluoro-2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		410,1
56	(4,5-difluoro-2-(pirimidin-4-il)fenil)(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)metanona		411,2

[0288]

Tabla 8

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
57	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-fluoro-2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		392,1
58	(5-fluoro-2-(pirimidin-4-il)fenil)(4-hidroxi-4-(piridin-2-il)metil)piperidin-1-il)metanona		393,2
59	(4-bencil-4-metoxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		401,2
60	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-metil-4-(pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il)metanona		395,2
61	(4-hidroxi-4-(piridin-2-il)metil)piperidin-1-il)(2-metil-4-(pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il)metanona		396,2
62	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-metil-4-(pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il)metanona		413,1
63	(4-fluoro-2-(pirimidin-4-il)fenil)(4-hidroxi-4-(piridin-2-il)metil)piperidin-1-il)metanona		393,2
64	2,4'-bipiridin-3-il(4-(2-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona		392,1

[0289]

Tabla 9

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
65	2,4'-bipiridin-3-il(4-(3-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona		392,1
66	2,4'-bipiridin-3-il(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)metanona		375,2
67	2,4'-bipiridin-3-il(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona		392,1
68	4-((4-hidroxi-1-(2-(pirimidin-4-il)benzoi)l)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo		399,2
69	4-((1-(4-fluoro-2-(porimidin-4-il)benzoi)l)-4-hodroxopiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		417,1
70	4-((1-(2,4'-bipiridin-3-ilcarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		399,1
71	2-((1-(2,4'-bipiridin-3-ilcarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		399,2
72	3-((1-(2,4'-bipiridin-3-ilcarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		399,1

[0290]

Tabla 10

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
73	4-((4-hidroxi-1-((2-metil-4-(pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il)carbonil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo		420,1
74	2-((1-(4-fluoro-2-(pirimidin-4-il)benzoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		417,2
75	3-((1-(4-fluoro-2-(pirimidin-4-il)benzoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		417,1
76	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(3-(piridin-4-il)pirazin-2-il)metanona		375,2
77	2-((1-(5-fluoro-2-(pirimidin-4-il)benzoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		417,1
78	3-((1-(5-fluoro-2-(porimidin-4-il)benzoil)-4-hidroxopiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		417,1
79	4-((1-(5-fluoro-2-(pirimidin-4-il)benzoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		417,1
80	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-fluoro-2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		410,2

[0291]

Tabla 11

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
81	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(3-(piridin-4-il)pirazin-2-il)metanona		393,2
82	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1,3-oxazol-5-il)fenil)metanona		363,2
83	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metanona		377,2
84	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(3,4'-bipiridin-3'-il)metanona		374,2
85	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(piridazin-4-il)fenil)metanona		374,2
86	2,4'-bipiridin-3-yl(4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona		410,2
87	2,4'-bipiridin-3-il(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona		410,2
88	(4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-metil-4-(pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il)metanona		431,1

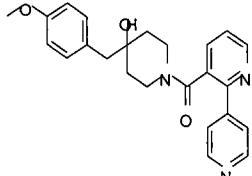
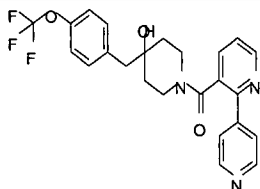
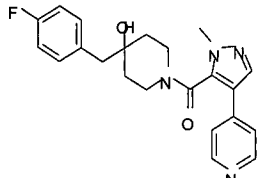
[0292]

Tabla 12

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
89	(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-metil-4-(pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il)metanona		431,0
90	(4-(2,3-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-metil-4-(pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il)metanona		431,0
91	4-((4-hidroxi-1-((2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)carbonil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo		400,2
92	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona		393,2
93	2,4'-bipiridin-3-il(4-(2,3-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona		410,1
94	4-((4-hidroxi-1-(2-(piridin-4-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo		398,2
95	4-((1-(5-fluoro-2-(piridin-4-il)benzoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		416,1
96	4-((1-(4-fluoro-2-(piridin-4-il)benzoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		416,1

[0293]

Tabla 13

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
97	2,4'-bipiridin-3-il(4-hidroxi-4-(4-metoxibencil)piperidin-1-il)metanona		404,1
98	2,4'-bipiridin-3-il(4-hidroxi-4-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-1-il)metanona		458,1
99	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)metanona		395,2

[0294]

Tabla 14

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
100	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1,3-oxazol-5-il)fenil)metanona		381,1
101	(4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1,3-oxazol-5-il)fenil)metanona		399,1
102	(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1,3-oxazol-5-il)fenil)metanona		399,1
103	4-((4-hidroxi-1-(2-(1,3-oxazol-5-il)benzoi)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo		388,1
104	(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)(2-(1,3-oxazol-5-il)fenil)metanona		364,2
105	(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona		411,1
106	(4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona		411,1

[0295]

Ejemplo de la formulación 1 (producción de cápsula)

1) compuesto de Ejemplo 1	30 mg
2) celulosa en polvo finamente dividida	10 mg
3) lactosa	19 mg
4) estearato de magnesio	1 mg
Total	60 mg

1), 2), 3) y 4) se mezclan y se envasan en una cápsula de gelatina.

[0296]

Ejemplo de formulación 2 (producción de la tableta)

1) compuesto del Ejemplo 1	30 g
2) lactosa	50 g
3) almidón de maíz	15 g
4) carboximetilcelulosa de calcio	44 g
5) estearato de magnesio	1 g
1000 tabletas total	140 g

La cantidad total de 1), 2) y 3) y 4) (30 g) se amasa con agua, se seca al vacío y se tamiza. El polvo tamizado se mezcla con 4) (14 g) y 5) (1 g) y la mezcla se punzona con una máquina tableteadora, obteniendo así 1000 tabletas con 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 por tableta.

[0297]

Ejemplo experimental 1: Construcción del vector de expresión de CH24H humano (CYP46)

Un ADN de plásmido para expresar CH24H humano en célula FreeStyle 293 se produjo de la siguiente manera. Usando Full-Length Mammalian Gene Collection N.º 4819975 (Invitrogen) como una plantilla y los siguientes dos tipos de ADN de síntesis:

5'-GCCCCGGAGCCATGAGCCCCGGGCTG-3' (SEQ ID NO: 1) y
5'-GTCCTGCCTGGAGGCCCTCAGCAG-3' (SEQ ID NO: 2),

Se realizó PCR para amplificar región 91-1625 bp de CH24H humano (BC022539). El fragmento obtenido se clonó usando TOPO TA Cloning Kit (Invitrogen). El fragmento obtenido se subclonó en pcDNA3.1(+) digerido con BamHI y XhoI

147

para dar un ADN de plásmido (pcADN3.1(+)/hCH24H) para expresión de CH24H humano.

[0298]

Ejemplo experimental 2: Expresión de CH24H humano y preparación de lisado de CH24H humano

La expresión de CH24H humano se realizó usando FreeStyle 293 Expression System (Invitrogen). De acuerdo con el manual adjunto al FreeStyle 293 Expression System y usando el ADN de plásmido (pcADN3.1(+)/hCH24H) para expresión de CH24H humano construido en el Ejemplo experimental 1, se realizó una expresión transitoria usando célula FreeStyle 293-F. Después de la transfección, las células se cultivaron con agitación a 37°C, 8% de CO₂, 125 rpm durante 2 días. Las células se recolectaron por centrifugación y se suspendieron en un tampón para suspensión (100 mM de fosfato de potasio (pH 7,4), 0,1 mM de EDTA, 1 mM de DTT, 20% de glicerol). El producto suspendido se disrumpió mediante un homogeneizador de politrones (fabricado por Kinematica) y se centrifugó a 9000×g durante 10 min y se recolectó el flotante. El flotante recolectado se criopreservó (-80 °C) como un producto estándar de lisado de CH24H humano.

[0299]

Ejemplo experimental 3: Medición de la actividad inhibidora de CH24H

Para la medición de la actividad inhibidora de CH24H, usando el lisado de CH24H humano preparado en el Ejemplo experimental 2, se midió la cantidad de 24-HC producido a partir de colesterol por catálisis de CH24H en presencia de un compuesto de ensayo y la cantidad se comparó con aquella en ausencia del compuesto de ensayo. Es decir, una solución de compuesto de ensayo en diversas concentraciones se mezcló con un tampón de reacción (50 mM de fosfato de potasio que contenía 0,1% de BSA y completo, cóctel de inhibidor de proteasa libre de EDTA, pH 7,4) y lisado de CH24H humano. A continuación se añadió [¹⁴C] colesterol (53 mCi/mmol de actividad específica, 15 µM) y la reacción de CH24H se realizó a 37°C durante 5 hr. Después de completar la

reacción, se añadió una solución de neutralización que consiste en cloroformo / metanol / agua de destilación (2:2:1 v/v) y el 24-HC resultante se extrajo mediante agitación. El extracto se aplicó a la cromatografía de capa fina de gel de sílice (acetato de etilo:tolueno = 4:6) y la fracción obtenida de ^{14}C -24HC se midió con BAS2500 (Fujifilm Corporation).

La tasa de inhibición (%) se calculó a partir de la relación de radiactividad en presencia de un compuesto de ensayo respecto a la radiactividad en ausencia del compuesto de ensayo. Los resultados se muestran en las siguientes Tablas 15 y 16.

[0300]

Tabla 15

Compuesto de ensayo	Tasa de inhibición (%) a 1 μM
Ejemplo 1	92
Ejemplo 2	90
Ejemplo 5	70
Ejemplo 9	87
Ejemplo 14	92
Ejemplo 25	94
Ejemplo 26	92
Ejemplo 30	91
Ejemplo 32	92
Ejemplo 34	90
Ejemplo 39	90
Ejemplo 41	93
Ejemplo 44	95
Ejemplo 54	90
Ejemplo 56	90
Ejemplo 58	84
Ejemplo 59	83
Ejemplo 60	82
Ejemplo 63	82
Ejemplo 67	89
Ejemplo 70	89

Ejemplo 82	87
Ejemplo 86	89
Ejemplo 87	89
Ejemplo 92	88
Ejemplo 97	87

[0301]

Tabla 16

Compuesto de ensayo	Tasa de inhibición (%) a 1 μ M
Ejemplo 102	89
Ejemplo 105	95

[0302]

Ejemplo experimental 4: prueba de cuantificación de 24-HC

Los animales usados fueron ratones hembras de 6 semanas de edad C57BL/6N (3 ratones/grupo). Un compuesto de ensayo se suspendió en una solución acuosa al 0,5% de metilcelulosa [133-14255 WAKO] (1 mg/mL). El peso corporal de los ratones se midió y la solución se administró a la fuerza por vía oral y se repitió una vez por día durante 3 días. 16 horas después de la tercera administración, se recuperó la mitad del cerebro y se midió la cantidad de 24-HC.

Se midió el peso húmedo del cerebro y el cerebro se homogeneizó con una cantidad de aproximadamente 4 veces (0,5 mL) de solución salina. Esta solución se utilizó como un extracto de cerebro. Se extrajo 24-HC en el extracto de cerebro con una solución de acetonitrilo (98% de acetonitrilo, 1,98% de metanol, 0,02% de ácido fórmico) y se cuantificó por HPLC. El valor promedio de la cantidad de 24-HC se calculó y los resultados se muestran en valores relativos con el grupo control como el 100%. Los resultados se muestran en la siguiente tabla 17.

[0303]

Tabla 17

Compuesto de ensayo	Tasa de reducción (%) a 10 mg/kg
Ejemplo 14	67
Ejemplo 30	87

Ejemplo 44	55
Ejemplo 54	64
Ejemplo 62	71
Ejemplo 67	43
Ejemplo 70	60
Ejemplo 87	37
Ejemplo 92	60
Ejemplo 105	40

[0304]

Ejemplo experimental 5: prueba de laberinto Y usando ratones transgénicos dobles APP/PS1

Como animales se usaron ratones transgénicos dobles APP/PS1 hembras de 3 meses de edad (10-15 ratones/grupo). Un compuesto de ensayo se suspendió en una solución acuosa al 0,5% de metilcelulosa [133-14255 WAKO] (1 mg/mL). El peso corporal de los ratones se midió y la solución se administró a la fuerza por vía oral y se repitió una vez por día durante 14 días. 16 horas después de la 13.^a administración, se evaluó el comportamiento de alternación espontánea en la prueba de laberinto Y. Usando un brazo particular de un aparato de ensayo en forma de Y como el punto de partida, se contó la frecuencia del movimiento en un brazo diferente durante 5 min. Las primeras dos veces de entrada se excluyeron de la cantidad total de entradas. Además, se excluyeron los ratones que entraron menos de 10 veces en total. El movimiento a un brazo diferente al brazo en el que los ratones entraron duró pero uno fue considerado un comportamiento alternativo y la relación con la cantidad total de movimientos se calculó como una tasa de comportamiento de alternación espontánea. Como sujetos de comparación, se usó un grupo control (grupo de no tratamiento con el compuesto de ensayo) y un grupo control en ratones de tipo salvaje. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 18.

[0305]

Tabla 18

Compuesto de ensayo	Tasa de comportamiento de alternación espontánea (%)			
	Ratones de tipo salvaje	Ratones transgénicos dobles APP/PS1		
	grupo control	grupo control	10 mg/kg	30 mg/kg
Ejemplo 44	68	56	71	71
Ejemplo 92	71	57	62	72

Aplicabilidad industrial

[0306]

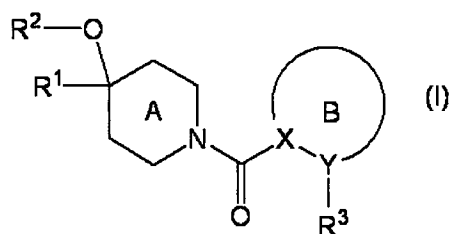
El compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de CH24H superior, que es de utilidad como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral, glaucoma, esclerosis múltiple, y similares), epilepsia, esquizofrenia, y similares.

[0307]

Esta solicitud se basa en la solicitud de patente N.º 2011-222741 presentada en Japón, cuyos contenidos están comprendidos en su totalidad en la presente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R³ es un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido;

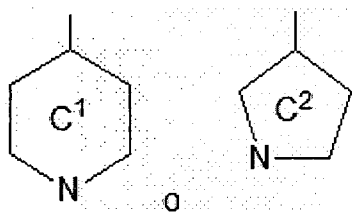
el anillo A es también un anillo piperidina opcionalmente sustituido (el anillo piperidina está opcionalmente en puente); y

el anillo B es también un anillo aromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), o una sal del mismo.

2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde R³ es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido.

3. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde R³ es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

4. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde R³ es un grupo representado por



en donde

el anillo C^1 es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

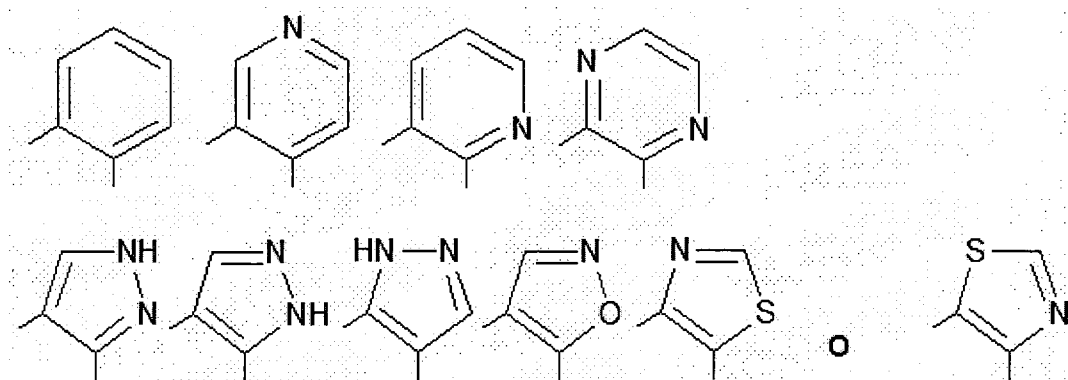
el anillo C^2 es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno,

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

5. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde el anillo B es benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina (X e Y son, de modo independiente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), cualquiera de los cuales, además de R^3 y $-C(=O)$ -anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} y
- (4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi.

6. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde el anillo B es



cada uno de los cuales, además de R^3 y $-C(=O)$ -anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno,

- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ y
- (4) un grupo alquilen C₁₋₆-dioxi.

7. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde R² es un átomo de hidrógeno.

8. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo ciano y
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo ciano y
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo ciano, y
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

R³ es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

el anillo A es un anillo piperidina que no tiene un sustituyente distinto a R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B o un

anillo oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano que no tiene un sustituyente distinto a R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B; y el anillo B es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que, además de R^3 y $-C(=O)-$ anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
- (3) un grupo alcoxi C_{1-6} y
- (4) un grupo alquilen C_{1-6} -dioxi.

9. (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2,4'-bipiridin-3-il)metanona o una sal de la misma.

10. 2,4'-bipiridin-3-il(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona o una sal de la misma.

11. 2,4'-bipiridin-3-il(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona o una sal de la misma.

12. (4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona o una sal de la misma.

13. Un medicamento que comprende el compuesto o sal de la reivindicación 1.

14. El medicamento de la reivindicación 13, que es un inhibidor de la colesterol 24-hidroxilasa.

15. El medicamento de la reivindicación 13, que es un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa.

16. El medicamento de la reivindicación 15, en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.

17. El compuesto o sal de la reivindicación 1 para usar en la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa.

18. El compuesto o sal de la reivindicación 17, en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.

19. Un método para inhibir una colesterol 24-hidroxilasa en un mamífero, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto o sal de la reivindicación 1 a un mamífero.

20. Un método para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa en un mamífero, que comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto o sal de la reivindicación 1 a un mamífero.

21. El método de la reivindicación 20, en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.

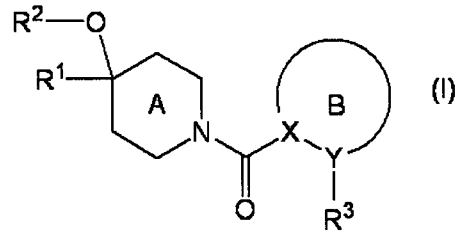
22. Uso del compuesto o sal de la reivindicación 1 para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa.

23. Uso de la reivindicación 22, en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.

RESUMEN

La presente invención proporciona un compuesto útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa, y similares o una sal del mismo.

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula



en donde cada símbolo es como se define en la memoria descriptiva,
o una sal del mismo.

SBP\SBP\ID-264390\WPC14656

150

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> HETEROCYCLIC COMPOUNDS

<130> 091878

<150> JP2011-222741

<151> 2011-10-07

<160> 2

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> PCR primer

<400> 1

gccccgggagc catgagcccc gggctg 26

<210> 2

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> PCR primer

<400> 2

gtcctgcctg gaggccccct cagcag 26

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS
Dependencia: 2020	Fecha: 14 / 5 / 2 AAAA MM DD
Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐	
Radicador:	Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-94354	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD ☒
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 1 ARCHIVO: 1 EN FORMATO PDF, EL CUAL FUE PROCESADO. EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO 159

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

TAKASHIMA, Hajime
Meiji Yasuda Seimei Osaka Midosuji Bldg., 1-1,
Fushimimachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka
5410044
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 13 March 2014 (13.03.2014)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 091878	
International application No. PCT/JP2012/076257	International filing date (day/month/year) 03 October 2012 (03.10.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address KAMISAKI, Haruhi c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa 2510012 Japan	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address ANDO, Haruhi c/o Takeda Pharmaceutical Company Limited 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa 2510012 Japan	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Mo Jiao
Facsimile No. +41 22 338 89 65	e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 78 78

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

fe

C

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
domiciliado (s) en/of 1-1, Doshomachi 4-chome,
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka Japan

14656
08085

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir, este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by
representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of December, 2004

en/in Osaka, Japan

por/by


Firma Hiroshi Akimoto Ph. D. Signature
Executive Director
Member of the Board, General Manager,
Intellectual Property Dept.
Authorized Signing Officer



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by Kiyoomi FUJITA

3. acting in the capacity of Notary Public of the Osaka
Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of Kiyoomi FUJITA, Notary Public

Certified

5. at Osaka

6. DEC. 17. 2004

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. No. 04149

9. Seal/stamp:



10. Signature:

Tsutomu HIGUCHI

For the Minister for Foreign Affairs



大阪法務局所属 公証人役場

認証登簿 平成16年 第 334 号

囑託人 武田薬品工業株式会社 常務取締役 知的財産部長 秋元浩
は、本職の面前でこの証書に署名した。

よって、その署名が本人の自筆であることを証する。

平成 16 年 12 月 14 日

大阪市西区江戸堀1丁目10番8号（帝人殖産ビル内）

公証人 藤田清臣 役場において

大阪法務局所属

公 証 人

藤田清臣



REGISTER NUMBER 334 / 2004

I hereby certify that this document was signed before me and that the signature appearing on the same is the true signature of Hiroshi Akimoto, Ph. D., Executive Director, Member of the Board, General Manager, Intellectual Property Department of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Dated this 14th day of December, 2004

10-8, Edobori 1-chome,
Nishi-ku, Osaka, Japan.

Kiyomi Fujita
Kiyomi Fujita
Notary attached
to The Osaka Legal
Affairs Bureau



総第 3603 号



証 明

大阪法務局所属公証人

藤田清臣

平成 16 年 12 月 14 日付

平成 16 年 登簿 第 334 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

平成 16 年 12 月 17 日

平成 年 月 日

大阪法務局長 梅津和宏



CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized and practising in Osaka,
Japan, and that the Official seal appearing on the same is genuine.

Date 04.12.17

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



167

THE OSAKA CHAMBER OF COMMERCE & INDUSTRY

2-8 HONMACHIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPAN.
FAX: (06)6944-6248 TEL: (06)6944-6411
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

November 17, 2004

To whom it may concern:

CERTIFICATE OF MEMBERSHIP

This is to certify that the undermentioned company is registered as a member of this Chamber.

Company name: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(The former company name in English was
Takeda Chemical Industries, Ltd.
until June 29, 2004.)

Address: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan

Membership Number: KT-01-00080

The Osaka Chamber of Commerce & Industry



YK

Yoshinobu Kobayashi
Authorized Signatory

A 0000140



REPUBLICA DE COLOMBIA

Ministerio de Relaciones Exteriores
Departamento Administrativo del Exterior
Bogotá, D.C.

BOGOTÁ, D.C.

TOKIO, JAPÓN

20 de DICIEMBRE de 2004

Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

En fe de lo cual, se expide el presente documento en la ciudad de Bogotá, D.C., a los 20 días del mes de Diciembre de 2004.

Por Encargado de Funciones Consulares

RU SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL LEYER

2005 FEB -11 A 2:33

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, DICIEMBRE 20, 2004
No. 299

El encargado de las funciones consulares de Colombia
CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) YOSHINOBU KOBAYASHI, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) CAMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, OSAKA y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Firma del Encargado de Funciones Consulares

Derecho: US\$23.00

RAFAEL RICARDO CROZCO
Segundo Secretario

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

085749

NOTA: FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO RESEMPERADO
LAS FUNCIONES CONSULARES

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 02.04/05b realizada por Diego Vargas, Traductor
Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y
registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia. 160

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un
documento por medio del cual **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
domiciliado en el 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka, Japón, otorga derechos de Representación y Poder a los
Doctores EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ
CLEMENCIA DE PÁEZ, tpa. 23555; y GERMÁN CAVELIER, tpa. 832,
domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.
Dado y firmado el 14 de diciembre de 2004 en Osaka, Japón.

Firma Ilegible

Firma Hiroshi Akimoto Ph. D.
Director Ejecutivo
Miembro de la Junta, Gerente General,
Departamento de Propiedad Intelectual
Signatario Autorizado

REGISTRO NÚMERO 334 / 2004

Por el presente certifico que este documento fue
firmado ante mí y que la firma que aparece en el mismo es la firma
auténtica de Hiroshi Akimoto, Ph. D., Director Ejecutivo, Miembro
de la Junta, Gerente General, Departamento de Propiedad Intelectual
de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

Expedido hoy 14 de diciembre de 2004

10-8, Edobori 1-chome

Firma ilegible

Kiyoomi Fujita
Notario adjunto a la
Oficina de Asuntos Legales de Osaka

DOCUMENTO ANTERIOR EN JAPONÉS

(Anexo)

Texto en Japonés

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo ha sido suscrito por un notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón, y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha: 04.12.17

Director de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por Kiyoomi FUJITA

3. actuando en calidad de Director de la Oficina de Asuntos
Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de Kiyoomi FUJITA, Notario Público

Certificado

- 5. en Osaka
- 6. DIC 17 DE 2004
- 7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
- 8. No. 04149

Diego F. Varga
DIEGO F. VARGA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

- 9. Sello/estampilla
- 10. Firma:



Firma Ilegible

Tsutomu HIGUCHI

Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA DE OSAKA
2-8 HOMMACHEIBASHI, CHUO-KU, OSAKA 540-0029, JAPÓN
PAX: (06) 6944-6248 TEL: 6944-6412 6411
URL: <http://www.osaka.cci.or.jp/>

Noviembre 17 de 2004

A quién pueda interesar:

CERTIFICADO DE MEMBRESÍA

El presente es para certificar que la siguiente compañía está registrada como miembro de esta Cámara.

Nombre de la compañía: Takeda Pharmaceutical Company Limited

(El nombre anterior de la compañía en inglés fue Takeda Chemical Industries, Ltd. hasta el 29 de junio de 2004.)

Dirección: 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japón

Número de Membresía: KT-01-00080

300835144

3133911

Dr. Leopoldo Varas
DIRECTOR GENERAL DEL
ACUMEN TO DESCHIFFRA
LAS FUNCIONES HUMANAS

OFICINA DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

A hand-drawn diagram of a rectangular structure, possibly a building or a plot of land. It features a diagonal line running from the top-left corner to the bottom-right corner. A small circle is drawn near the top-right corner, and another small circle is drawn near the bottom-left corner. The drawing is done in a simple, sketchy style with black lines on a white background.

171

La Cámara de Comercio e Industria de Osaka

Firma Ilegible

Yoshinobu Kobayashi

Signatario Autorizado

(Respaldo)

Certificado No. 299 del 20 de diciembre de 2004 expedido por la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio, Japón, en donde se certifica que YOSHINOBU KOBAYASHI está legalmente facultado para firmar a nombre de la Cámara de Comercio e Industria de Osaka y que su firma en el anterior documento es auténtica.

Firmado por RAFAEL RICARDO OROZCO, Segundo Secretario.

Pagados los derechos consulares.

Legalización de la firma anterior con el No. 085749 expedida por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores en Santafe de Bogotá el 4 de febrero de 2005.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ/ID-6472/WPCL002G/COLO 14656-845-001-0

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

313395

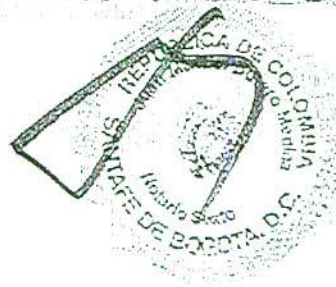
Diego Lopez
CUALQUIER ASPECTO EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB -8 P 2:40

luc
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIO SIENTO DEL CIRCULO DE SANTAFÉ DE
BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMAS
Diego Lopez
Diego Lopez
CONCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL SELLO EN ESTA NOTARIA
SANTAFÉ DE BOGOTÁ, 08 FEB 2005



172

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4595

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Poder conferido el : 14/12/2004

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
 RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **05 NOV 2009**
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparecido(s) *Emilio Fuenmayor*
Williamson Luz Cárdenas
David de Paz
 Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
438019 TP 31029
35456344 TP 23555
 declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Fuenmayor
Luz Cárdenas de Paz



CESION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) Tatsuki KOIKE

(2) Masato YOSHIKAWA

(3) Haruhi ANDO

(4) William John FARNABY

domiciliado(s) en

(1) a (3) c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED, 26-1, Muraoka-Higashi 2-
chome, Fujisawa, Kanagawa, 251-0012 Japón

(4) c/o Takeda Cambridge Limited, 418 Cambridge
Science Park Cambridge, CB4 0PA Reino Unido

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención:

COMPUESTOS DE 1-ARYLCARBONYL-4-OXY-PIPERIDINE
UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(emos), sin
limitación, a favor de la sociedad

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY
LIMITED**

constituida y existente de conformidad con las leyes de
Japón

domiciliada en

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japón

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

I (we), the undersigned

(1) Tatsuki KOIKE

(2) Masato YOSHIKAWA

(3) Haruhi ANDO

(4) William John FARNABY

of

(1) - (3) c/o TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY LIMITED, 26-1, Muraoka-Higashi 2-
chome, Fujisawa, Kanagawa, 251-0012 Japan

(4) c/o Takeda Cambridge Limited, 418
Cambridge Science Park Cambridge, CB4 0PA
United Kingdom

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

**1 - ARYLCARBONYL - 4 - OXY - PIPERIDINE
COMPOUNDS USEFUL FOR THE TREATMENT OF
NEURODEGENERATIVE DISEASES**

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
Japan

domiciled in

1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this
en/in Kanagawa, Japan

por/by **Tatsuki KOIKE**

Firma/Signature

Tatsuki Koike

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in Kanagawa, Japan

por/by **Masato YOSHIKAWA**

Firma/Signature 

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in Kanagawa, Japan

por/by **Haruhi ANDO**

Firma/Signature 

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in Cambridge, United Kingdom

por/by **William John FARNABY**

Firma/Signature 

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

174



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0045554

Bogotá D.C., Abril 29 de 2014 - 17:11:39

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	644037450	29/04/2014	16.800.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-094354- -00000-0000

Fecha: 2014-05-02 17:16:48

Dep: 2020 DIR.NUEVASCR

Tra: 2 PATENTES

Eve: 1 REGDEPOSITO

Act: 411 PRESENTACION

Folios 176

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-094354- -00000-0000

Fecha: 2014-05-02 17:16:48

Dep: 2020 DIR.NUEVASCR

Tra: 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act: 411 PRESENTACION

Folios 176

COLO: 14656-841-129-3

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

, Abril 29 de 2014 - 17:11:51

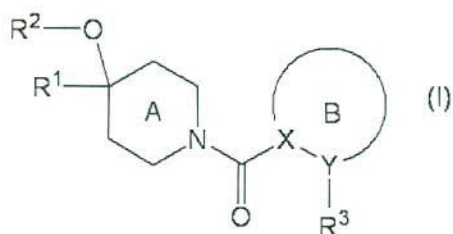
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl:	C07D 401/010
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s)	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(30) Prioridad	(31) <i>Prioridad</i>	(32) <i>Fecha</i>
	2011-222741	2011/10/07
		(33) <i>País</i>
		JP
	(72) Inventor(es)	TATSUKI KOIKE Y OTROS
	(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional:	(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha:	2013/04/18
Fecha de presentación de la solicitud:	N° publicación:	WO 2013/054822 A1
No. de solicitud PCT/JP2012/076257		
(54) Título: COMPUESTOS DE 1-ARILCARBONILO-4-OXI-PIPERIDINA ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS		

Resumen:

La presente invención proporciona un compuesto útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa, y similares o una sal del mismo.

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula



en donde cada simbolo es como se define en la memoria
descriptiva,
o una sal del mismo.



No. 14-094354- -00000-0000

Fecha: 2014-05-02 17:16:48 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 176

176

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 ☐

PI02-F08 (2009-11-18)



No. 14-094354- -00000-0000

Fecha: 2014-05-02 17:16:48 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYI Eve. 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 176