



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 692**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/00** (2006.01) **A61K 31/27** (2006.01)  
**A61K 31/415** (2006.01) **A61K 31/437** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01) **A61K 31/4409** (2006.01)  
**A61K 31/443** (2006.01) **A61K 31/4433** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01) **A61K 31/445** (2006.01)  
**A61P 1/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00921077 .4**

96 Fecha de presentación : **27.04.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1177796**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.02.2002**

54

Título: **Medicamento para la prevención o tratamiento terapéutico de enfermedades hepáticas.**

30

Prioridad: **27.04.1999 JP 11-120624**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.10.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.10.2011**

73

Titular/es:  
**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION**  
**2-6-18, Kitahama, Chuo-ku**  
**Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP**

72

Inventor/es: **Nakamuta, Makoto;**  
**Nawata, Hajime y**  
**Uehata, Masayoshi**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 365 692 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Medicamento para la prevención o tratamiento terapéutico de enfermedades hepáticas

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere al uso de un compuesto que tiene actividad inhibidora de Rho cinasa para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y tratamiento de enfermedades hepáticas.

**Técnica anterior**

10 Las enfermedades hepáticas están causadas por diversos factores, tales como infección por un virus, ingesta excesiva de alcohol, esquistosomosis y similares. Estos factores etiológicos iniciales causan la sustitución gradual del parénquima hepático con los tejidos conectivos, conduciendo al progreso de fibrogénesis. El progreso de fibrogénesis en el hígado inhibe la hemodinámica y altera el proceso de regeneración hepática, haciendo irreversible el estado de enfermedad del hígado, lo cual, con frecuencia da como resultado la transición a cirrosis hepática y cáncer hepático.

15 Las células estrelladas hepáticas (también denominada célula de almacenamiento de grasa) son un importante tipo de células que producen matriz extracelular tanto en el hígado normal como en el hígado con fibrogénesis avanzada. En un estado normal, las células estrelladas hepáticas actúan como un sitio de almacenamiento de vitamina A. Estas células están en un estado de reposo, muestran apenas una actividad proliferativa, y están limitadas a ser un elemento constituyente de tejidos conectivos. Sin embargo, en un hígado dañado y un hígado con fibrogénesis, las células estrelladas hepáticas pierden sus gotitas de lípidos y cambian a una célula tal como miofibroblasto. Estas células de tipo miofibroblasto son unas células "activadas" que presentan una elevada actividad proliferativa y sintetizan una gran cantidad de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular, y expresan  $\alpha$ -actina y desmina del tipo del músculo liso. Por tanto, se considera que las células estrelladas hepáticas desempeñan un papel importante en la fibrogénesis del hígado, y además, en la etiología de la fibrosis hepática (Shimizu, I. et al., Gut 44(1), 127-136 (1999)).

25 Por consiguiente, se considera que una sustancia que inhiba la activación de las células estrelladas hepáticas será efectiva para la profilaxis y tratamiento de fibrogénesis hepática, que está causada por la activación de las células estrelladas hepáticas.

Como compuesto de bajo peso molecular que tiene una acción inhibidora sobre la activación de las células estrelladas hepáticas, hasta ahora solo se ha descrito un inhibidor de la histona desacetilasa representado por tricostatina y estradiol (JP-A-10-114681, Shimizu, I. et al., *ibid.*).

30 Por otro lado, Yee, H. F. Jr., *Hepatology* 28(3), 843-850 (1998) describen que la vía de señalización de Rho dirige cambios asociados con la activación en células estrelladas hepáticas de la rata. Además, Itoh, K. et al., *Nature Medicine* 5(2), 221-225 (1999) describen que la cinasa asociada a Rho desempeña un importante papel en la invasión transcelular de células tumorales.

35 En el documento WO98/06433, se describen compuestos de la fórmula (I) que se mencionarán más adelante y ciertos derivados de isoquinolina sulfonamida como compuestos que tienen actividad inhibidora de Rho cinasa, y como compuestos que tienen actividad inhibidora de Rho cinasa, se han descrito derivados de isoquinolina (Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 385(1) Suppl., R219, 1998).

40 En el documento WO98/0643 se describe un compuesto que tiene una actividad inhibidora de Rho cinasa por ser muy útil como agente terapéutico para la hipertensión, un agente terapéutico para la angina de pecho, un supresor del espasmo cerebrovascular, un agente terapéutico para el asma, un agente terapéutico para la alteración circulatoria periférica, un agente preventivo para el parto prematuro, un agente terapéutico para enfermedades autoinmunitarias, un agente contra el SIDA, un agente terapéutico para la osteoporosis, un agente terapéutico para la retinopatía, un agente mejorador de la función cerebral, un fármaco anticonceptivo, un agente preventivo de la infección del tracto gastrointestinal. Sin embargo, el documento WO98/0643 no contiene una descripción de su utilidad como inhibidor de la activación de las células estrelladas hepáticas o como agente para la profilaxis y tratamiento de enfermedades hepáticas, o una descripción que sugiera dicho efecto.

45 Por otro lado, ya se conoce que el compuesto de la fórmula (I) es útil como agente para la profilaxis y el tratamiento de trastornos de los órganos circulatorios tales como coronario, cerebral, renal, arterial periférico y similares (por ejemplo, un agente terapéutico para la hipertensión, un agente terapéutico para la angina de pecho, un agente terapéutico para un trastorno renal y la circulación periférica, un agente supresor de la contracción cerebrovascular y similares), que es potente y de larga duración, y también como un agente terapéutico para el asma (documentos JP-A-62-89679, JP-A-3-218356, JP-A-4-273821, JP-A-5-194401, JP-A-6-41080 y WO95/28387).

55 El derivado de isoquinolina sulfonamida descrito en el documento WO98/0643 anteriormente citado es conocido por ser eficaz como agente vasodilatador, un agente terapéutico para la hipertensión, un agente mejorador de la función cerebral, un agente contra el asma, un agente protector del corazón, un inhibidor de la agregación plaquetaria, un

agente terapéutico para las manifestaciones neurológicas, un agente antiinflamatorio, un agente para la prevención y tratamiento de síndrome de hiperviscosidad, un agente terapéutico para el glaucoma, un agente para la hipotensión, un mejorador de la parálisis motora en trombosis cerebral, un agente para la prevención y tratamiento de infección viral y un inhibidor del factor de control de la transcripción (documentos JP-A-57-200366, JP-A-61-227581, JP-A-2-256617, JP-A-4-264030, JP-A-6-56668, JP-A-6-80569, JP-A-6-293643, JP-A-7-41424, JP-A-7-277979, WO97/23222, JP-A-9-227381, JP-A-10-45598 y JP-A-10-87491).

Por otro lado, el derivado de isoquinolina descrito en la publicación anteriormente citada (Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 385(1) Suppl., R219, 1998) es conocido por ser útil como agente para la prevención y tratamiento de trastorno del tejido cerebral debido a vasoespasmio (WO97/28130). Sin embargo, no se ha divulgado la utilidad de los compuestos que tienen una actividad inhibitora de Rho cinasa como activadores de las células estrelladas hepáticas o como agente para la profilaxis y tratamiento de enfermedades hepáticas, y no hay descripción alguna que sugiera dicha utilidad.

**Divulgación de la invención**

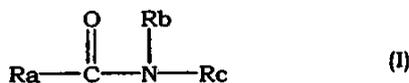
La presente invención pretende solucionar los problemas anteriormente citados relacionados con enfermedades hepáticas, en particular fibrogénesis hepática, y tiene como objetivo proporcionar un agente para la profilaxis y tratamiento de enfermedades hepáticas y un inhibidor de la activación de células estrelladas hepáticas. En otras palabras, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un agente para la profilaxis y tratamiento de hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, cáncer hepático y similares.

Los autores de la presente invención han llevado a cabo intensos estudios en un intento por solucionar los problemas anteriormente citados y encontraron que un compuesto que tiene actividad inhibitora de Rho cinasa inhibe la activación de células estrelladas hepáticas y suprime la fibrogénesis hepática en tejidos hepáticos, y que el compuesto es útil como inhibidor de la activación de las células estrelladas hepáticas y para la profilaxis y tratamiento de enfermedades hepáticas tales como hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, cáncer hepático y similares, lo que da lugar a la llevar a término la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente

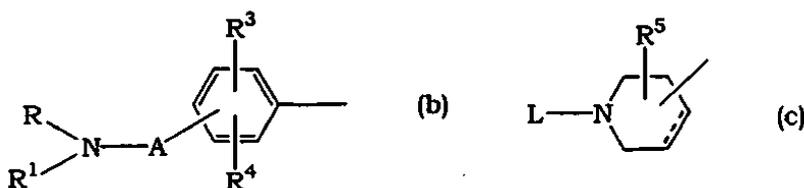
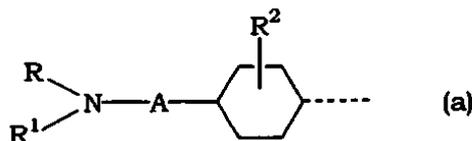
(1) El uso de un compuesto que tiene una actividad inhibitora de Rho cinasa para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de fibrosis hepática,

en el que el compuesto que tiene actividad inhibitora de Rho cinasa es un compuesto de amida de la siguiente fórmula (I)



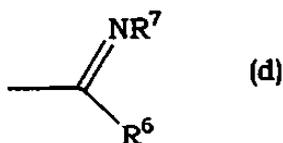
en la que

Ra es un grupo de la fórmula



en las fórmulas (a) y (b),

R es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o aralquilo, que opcionalmente tiene un sustituyente en el anillo, o un grupo de la fórmula



5 en la que R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo o la fórmula: -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> en la que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son iguales o distintos y cada uno es hidrógeno, alquilo, aralquilo o fenilo, R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo, aralquilo, fenilo, nitro o ciano, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> en combinación, presentan un grupo que forma un heterociclo que opcionalmente tiene, en el anillo, átomo de oxígeno, átomo de azufre o átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido,

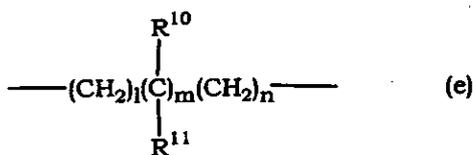
R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o aralquilo, que opcionalmente tiene un sustituyente en el anillo, o

10 R y R<sup>1</sup> forman en combinación, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un grupo que forma un heterociclo que opcionalmente tiene, en el anillo, átomo de oxígeno, átomo de azufre o átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido,

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o distintos y cada uno es hidrógeno, alquilo, aralquilo, halógeno, nitro, amino, alquilamino, acilamino, hidroxilo, alcoxi, aralquilo, ciano, acilo, mercapto, alquilitio, aralquilitio, carboxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo o azida, y

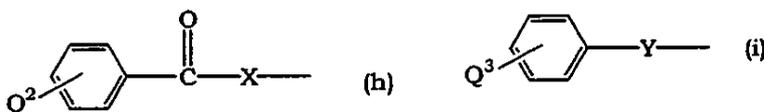
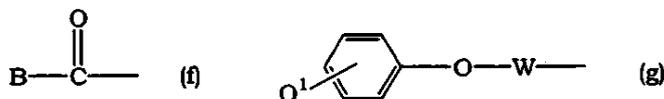
15 A es un grupo de la fórmula



en la que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son iguales o distintos y cada uno es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, aralquilo, hidroxilo-alquilo, carboxi o alcoxycarbonilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> presentan un grupo que forma cicloalquilo en combinación y, cada uno de l, m y n es distinto de 0 o un número entero de 1-3,

20 en la fórmula (c),

L es hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, mono- o dialquilaminoalquilo, tetrahydrofurfurilo, carbamoilalquilo, ftalamidoalquilo, amidino o un grupo de la fórmula



25 en la que B es hidrógeno, alquilo, alcoxi, aralquilo, aralquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcanoiloxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, α-aminobencilo, furilo, piridilo, fenilo, fenilamino, estirilo o imidazopiridilo,

Q<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, aralquilo, o tienilmetilo,

W es alquilenilo,

Q<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o aralquilo,

X es alquilenilo,

Q<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, nitro, amino, 2,3-dihidrofurilo o 5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-ilo;

e Y es un enlace sencillo, alquileo o alquilenilo y, en la fórmula (c),

una línea discontinua es un enlace sencillo o un doble enlace, y

5 R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alcóxicarbonilo, alcánolo o aralquiloalcoxi;

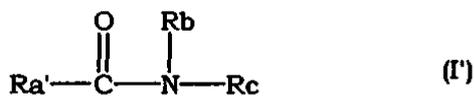
Rb es un hidrógeno, un alquilo, un aralquilo, un aminoalquilo o un mono- o dialquilaminoalquilo; y

Rc es un heterociclo opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno,

uno de sus isómeros y/o una de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

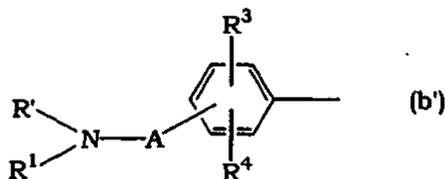
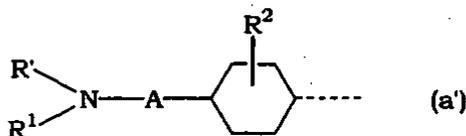
(2) El uso como se define en (1) antes,

10 en el que el compuesto que tiene una actividad inhibidora de Rho cinasa es un compuesto de amida de la siguiente fórmula (I')



en la que

Ra' es un grupo de la fórmula



15

en la que

R' es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o aralquilo, que opcionalmente tiene un sustituyente en el anillo,

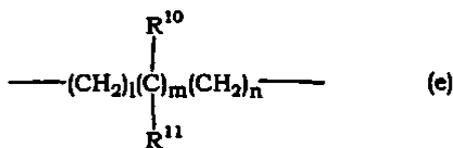
20 R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o aralquilo, que opcionalmente tiene un sustituyente en el anillo, o

R' y R<sup>1</sup> en combinación forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un grupo que forma un heterociclo que opcionalmente tiene, en el anillo, átomo de oxígeno, átomo de azufre o átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido,

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo,

25 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o distintos y cada uno es hidrógeno, alquilo, aralquilo, halógeno, nitro, amino, alquilamino, acilamino, hidroxilo, alcoxi, aralquilo, ciano, acilo, mercapto, alquiltio, aralquiltio, carboxi, alcóxicarbonilo, carbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo o azida, y

A es un grupo de la fórmula



en la que  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  son iguales o distintos y cada uno es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, aralquilo, hidroxi-alquilo, carboxi o alcocarbonilo, o  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  presentan un grupo que forma en combinación cicloalquilo y cada uno de l, m y n es 0 o un número entero de 1-3,

5 Rb es un hidrógeno, un alquilo, un aralquilo, un aminoalquilo o un mono- o dialquilaminoalquilo; y

Rc es un heterociclo opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno,

uno de sus isómeros y/o una de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

(3) El uso como se define en

10 (1) antes, en el que el compuesto que tiene una actividad inhibidora de Rho cinasa es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (+)-trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano, (+)-trans-N-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)ciclohexanocarboxamida, (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)benzamida y (R)-(+)-N-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida, y/o una de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

(4) El uso como se define en

15 (1) antes, en el que el compuesto que tiene una actividad inhibidora de Rho cinasa es (+)-trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano y/o una de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

(5) El uso como se define en uno cualquiera de (1) a (4) antes,

en el que la enfermedad hepática está causada por la activación de las células estrelladas hepáticas.

## 20 Breve descripción de los dibujos

Fig. 1 es una fotografía al microscopio con contraste de fase de células estrelladas hepáticas sin Y-27632 [Y-27632: (+)-trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano 2HCl·H<sub>2</sub>O].

Fig. 2 es una fotografía al microscopio con contraste de fase de células estrelladas hepáticas con la adición de Y-27632.

25 Fig. 3 muestra una fotografía ejemplo de tejido hepático de rata (grupo control) teñido con colorante tricrómico de Masson.

Fig. 4 muestra una fotografía ejemplo de tejido hepático de rata (grupo de administración de Y-27632) teñido con colorante tricrómico de Masson.

## Descripción detallada de la invención

30 En la presente invención, "activación" de las células estrelladas hepáticas se refiere a un estado asociado con una mayor síntesis de colágeno tipo I y tipo III, proliferación celular, expresión de  $\alpha$ -actina del tipo del músculo liso y similares en el hígado. Desde el punto de vista morfológico, las células tipo no activas tienen una forma ahusada con salientes ramificados. Por otro lado, las células estrelladas hepáticas activadas pierden gotitas de lípidos de las mismas y cambian a células con una forma extendida de, por ejemplo, miofibroblastos.

35 La hepatitis se divide en hepatitis vírica, hepatitis tóxica, hepatitis autoinmunitaria y similares, y en hepatitis aguda y hepatitis crónica de acuerdo con el modo de progresión. La hepatitis en la presente invención incluye cualquier tipo independientemente de la causa que la provoque, con tal que ésta proporcione hallazgos degenerativos en los hepatocitos debido a factores tales como la activación de células estrelladas hepáticas y similares.

Además, la fibrosis hepática, en la presente invención, incluye cualquier tipo causado por diversos factores tales como activación de células estrelladas hepáticas y similares.

40 En la presente invención, Rho cinasa se refiere a serina/treonina cinasa activada junto con la activación de Rho. Por ejemplo, se ejemplifican ROK $\alpha$  (ROCKII: Leung, T. et al, J. Biol. Chem., 270, 29051-29054, 1995), p160 ROCK (ROK $\beta$ , ROCK-I: Ishizaki, T. et al, The EMBO J., 15(8), 1885-1893, 1996) y otras proteínas que tienen actividad de serina/treonina cinasa.

El compuesto que tiene actividad inhibidora de Rho cinasa, que se usa como ingrediente activo en la presente invención, es un compuesto de la fórmula (I) anteriormente citada, en particular, un compuesto de la fórmula (I').

En la presente invención, se puede usar solo un tipo de compuesto que tiene actividad inhibidora de Rho cinasa o, cuando sea necesario, se pueden usar de forma conjunta varios tipos.

5 En la presente memoria descriptiva, cada símbolo de las fórmulas (I) y (I') es como se define a continuación.

Alquilo en R, R' y R<sup>1</sup> es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, que se ejemplifica por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares, dándose preferencia a alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

10 Cicloalquilo en R, R' y R<sup>1</sup> tiene de 3 a 7 átomos de carbono y se ejemplifica por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

15 Cicloalquilalquilo en R, R' y R<sup>1</sup> es aquel en el que el resto cicloalquilo es el cicloalquilo anteriormente citado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y el resto alquilo es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo y similares), que se ejemplifica por ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo, cicloheptiletilo, ciclopropilpropilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilpropilo, cicloheptilpropilo, ciclopropilbutilo, ciclopentilbutilo, ciclohexilbutilo, cicloheptilbutilo, ciclopropilhexilo, ciclopentilhexilo, ciclohexilhexilo, cicloheptilhexilo y similares.

Aralquilo en R, R' y R<sup>1</sup> es aquel en el que el resto alquilo es alquilo que tiene 1 a 4 átomos de carbono y se ejemplifica por fenilalquilo tal como bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo y similares.

20 El sustituyente de cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo y aralquilo opcionalmente sustituido en el anillo en R, R' y R<sup>1</sup> es halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, flúor y yodo), alquilo (igual que el alquilo en R, R' y R<sup>1</sup>), alcoxi (alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares), aralquilo (igual que el aralquilo en R, R' y R<sup>1</sup>) o haloalquilo (alquilo en R, R' y R<sup>1</sup> que está sustituido con 1-5 halógeno, y está ejemplificado por fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo y similares), nitro, amino, ciano, azida y similares.

30 El grupo formado por R y R<sup>1</sup> o R' y R<sup>1</sup> en combinación junto con el átomo de nitrógeno adyacente, que forma un heterociclo que opcionalmente tiene, en el anillo, átomo de oxígeno, átomo de azufre, o átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido es preferentemente un anillo de 5 ó 6 miembros y uno de sus anillos unidos. Ejemplos de los mismos incluyen 1-pirrolidinilo, piperidino, 1-piperazinilo, morfolino, tiomorfolino, 1-imidazolilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo y similares. El sustituyente del átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido se ejemplifica por alquilo, aralquilo, haloalquilo y similares. Tal como se usa en el presente documento, alquilo, aralquilo y haloalquilo son como se definen para R, R' y R<sup>1</sup>.

Alquilo en R<sup>2</sup> es como se define para R, R' y R<sup>1</sup>.

Halógeno, alquilo, alcoxi y aralquilo en R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen para R, R' y R<sup>1</sup>.

35 Acilo en R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es alcanilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, pivaloilo y similares), benzoilo o fenilalcanoilo en el que el resto alcanilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropionilo, fenilbutirilo y similares).

40 Alquilamino en R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es aquel en el que el resto alquilo es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos del mismo incluyen metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, pentilamino, hexilamino y similares.

Acilamino en R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es aquel en el que el resto acilo es alcanilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, benzoilo, fenilalcanoilo en el que el resto alcanilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono y similares, que se ejemplifica por acetilamino, propionilamino, butirilamino, valerilamino, pivaloilamino, benzoilamino, fenilacetilamino, fenilpropionilamino, fenilbutirilamino y similares.

45 Alquiltio en R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es aquel en el que el resto alquilo es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que se ejemplifica por metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, hexiltio y similares.

Aralquilo en R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es aquel en el que el resto alquilo es alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que se ejemplifica por benciloxi, 1-feniletiloxi, 2-feniletiloxi, 3-fenilpropiloxi, 4-fenilbutiloxi y similares.

50 Aralquiltio en R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es aquel en el que el resto alquilo es alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que se ejemplifica por benciltío, 1-feniletiltio, 2-feniletiltio, 3-fenilpropiltio, 4-fenilbutiltio y similares.

Alcoxicarbonilo en R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es aquel en el que el resto alcoxi es alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos

de carbono, que se ejemplifica por metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo y similares.

- 5 Mono- o dialquilarbamoilo en R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es carbamoilo mono- o disustituido con alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que se ejemplifica por metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, propilcarbamoilo, dipropilcarbamoilo, butilcarbamoilo, dibutilcarbamoilo y similares.

Alcoxi en R<sup>5</sup> es como se define para R, R' y R<sup>1</sup>.

- 10 Alcoxycarboniloxi en R<sup>5</sup> es aquel en el que el resto alcoxi es alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que se ejemplifica por metoxicarboniloxi, etoxicarboniloxi, propoxicarboniloxi, isopropoxicarboniloxi, butoxicarboniloxi, isobutoxicarboniloxi, sec-butoxicarboniloxi, terc-butoxicarboniloxi, pentiloxicarboniloxi, hexiloxicarboniloxi y similares.

Alcanoiloxi en R<sup>5</sup> es aquel en el que el resto alcanoi es alcanoi que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que se ejemplifica por acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, valeriloxi, pivaloiloxi y similares.

- 15 Aralquilocarboniloxi en R<sup>5</sup> es aquel en el que el resto aralquilo es aralquilo que tiene alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que se ejemplifica por benciloxicarboniloxi, 1-feniletiloxicarboniloxi, 2-feniletiloxicarboniloxi, 3-fenilpropiloxicarboniloxi, 4-fenilbutiloxicarboniloxi y similares.

Alquilo en R<sup>6</sup> es como se define para R, R' y R<sup>1</sup>; alquilo en R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es como se define para R, R' y R<sup>1</sup>; y aralquilo en R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es como se define para R, R' y R<sup>1</sup>.

Alquilo en R<sup>7</sup> es como se define para R, R' y R<sup>1</sup> y aralquilo en R<sup>7</sup> es como se define para R, R' y R<sup>1</sup>.

- 20 El grupo formado por R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> en combinación, que forma un heterociclo que opcionalmente tiene, en el anillo, átomo de oxígeno, átomo de azufre o átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido, es imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, imidazolin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,3-oxazolin-2-ilo, 1,3-tiazolin-2-ilo o benzimidazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo y similares opcionalmente sustituidos que tienen un sustituyente tal como halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, amino, fenilo, aralquilo y similares. Tal como se usa en el presente documento, halógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo y aralquilo son como se definen para R, R' y R<sup>1</sup>.

El sustituyente del átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido citado antes se ejemplifica por alquilo, aralquilo, haloalquilo y similares. Tal como se usa en el presente documento, alquilo, aralquilo y haloalquilo son como se definen para R, R' y R<sup>1</sup>.

- 30 Hidroxialquilo en R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con 1 a 3 hidroxilo, que se ejemplifica por hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo y similares.

Alquilo en R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es como se define para R, R' y R<sup>1</sup>; haloalquilo y alcoxycarbonilo en R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son como se definen para R, R' y R<sup>1</sup>; aralquilo en R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es como se define para R, R' y R<sup>1</sup>.

Cicloalquilo formado por R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> en combinación es el mismo que cicloalquilo en R, R' y R<sup>1</sup>.

- 35 Alquilo en L es como se define para R, R' y R<sup>1</sup>.

Aminoalquilo en L es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con amino, que se ejemplifica por aminometilo, 2-aminoetilo, 1-aminoetilo, 3-aminopropilo, 4-aminobutilo, 5-aminopentilo, 6-aminohexilo y similares.

- 40 Mono- o dialquilaminoalquilo en L es aminoalquilo mono- o disustituido con alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, que se ejemplifica por metilaminometilo, dimetilaminometilo, etilaminometilo, dietilaminometilo, propilaminometilo, dipropilaminometilo, butilaminometilo, dibutilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo y similares.

- 45 Carbamoilalquilo en L es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con carbamoilo, que se ejemplifica por carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, 1-carbamoiletilo, 3-carbamoilpropilo, 4-carbamoilbutilo, 5-carbamoilpentilo, 6-carbamoilhexilo y similares.

Ftalimidoalquilo en L es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que está sustituido con ftalamida. Ejemplos del mismo incluyen ftalamidometilo, 2-ftalimidoetilo, 1-ftalimidoetilo, 3-ftalimidopropilo, 4-ftalimidobutilo, 5-ftalimidopentilo, 6-ftalimidohexilo y similares.

Alquilo en B es como se define para R, R' y R<sup>1</sup>.

- 50 Alcoxi en B es como se define para R, R' y R<sup>1</sup>.

Aralquilo en B es como se define para R, R' y R<sup>1</sup>.

Aralquiloxi en B es como se define para R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>.

Aminoalquilo en B es como se define para L.

5 Hidroxialquilo en B es como se define para R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>. Alcanoiloxialquilo en B es aquel en el que el alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con alcaniloxi que tiene un resto alcanilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono, que se ejemplifica por acetiloximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, valeriloximetilo, pivaloiloximetilo, acetiloxietilo, propioniloxietilo, butiriloxietilo, valeriloxietilo, pivaloiloxietilo y similares.

10 Alcoxycarbonilalquilo en B es aquel en el que el alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono está sustituido con alcoxycarbonilo que tiene un resto alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que se ejemplifica por metoxycarbonilmetilo, etoxycarbonilmetilo, propoxycarbonilmetilo, isopropoxycarbonilmetilo, butoxycarbonilmetilo, isobutoxycarbonilmetilo, sec-butoxycarbonilmetilo, terc-butoxycarbonilmetilo, pentiloxycarbonilmetilo, hexiloxycarbonilmetilo, metoxycarboniletilo, etoxycarboniletilo, propoxycarboniletilo, isopropoxycarboniletilo, butoxycarboniletilo, iso-butoxycarboniletilo, sec-butoxycarboniletilo, terc-butoxycarboniletilo, pentiloxycarboniletilo, hexiloxycarboniletilo y similares.

15 Halógeno en Q<sup>1</sup>, Q<sup>2</sup> y Q<sup>3</sup> es como se define para R, R' y R<sup>1</sup>. Aralquiloxi en Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup> es como se define para R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>.

Alcoxi en Q<sup>3</sup> es como se define para R, R' y R<sup>1</sup>.

Alquileo en W, X e Y es alquileo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que se ejemplifica por metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno y similares.

20 Alquenileno en Y es alquenileno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, que se ejemplifica por vinileno, propenileno, butenileno, pentenileno y similares.

Alquilo en Rb es como se define para R, R' y R<sup>1</sup>.

Aralquilo en Rb es como se define para R, R' y R<sup>1</sup>.

Aminoalquilo en Rb es como se define para L.

Mono- o dialquilaminoalquilo en Rb es como se define para L.

25 El heterociclo que contiene nitrógeno en Rc es piridina, pirimidina, piridazina, triazina, pirazol, triazol y similares cuando es un monociclo y, cuando es un anillo condensado, éste se ejemplifica por pirrolopiridina (por ejemplo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 1H-pirrolo[3,2-b]piridina, 1H-pirrolo[3,4-b]piridina y similares), pirazolopiridina (por ejemplo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 1H-pirazolo[4,3-b]piridina y similares), imidazopiridina (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridina y similares), pirrolopirimidina (por ejemplo, 1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina, 1H-pirrolo[3,4-d]pirimidina y similares), pirazolopirimidina (por ejemplo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1H-pirazolo[1,5-a]pirimidina, 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina y similares), imidazopirimidina (por ejemplo, imidazo[1,2-a]pirimidina, 1H-imidazo[4,5-d]pirimidina y similares), pirrolotriazina (por ejemplo, pirrolo[1,2-a]-1,3,5-triazina, pirrolo[2,1-f]-1,2,4-triazina), pirazolotriazina (por ejemplo, pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina y similares), triazolopiridina (por ejemplo, 1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridina y similares), triazolopirimidina (por ejemplo, 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidina, 1,2,4-triazolo[4,3-a]pirimidina, 1H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidina y similares), cinolina, quinazolina, quinolina, piridopiridazina (por ejemplo, pirido[2,3-c]piridazina y similares), piridopiridina (por ejemplo, pirido[2,3-b]piridina y similares), piridopirimidina (por ejemplo, pirido[2,3-d]pirimidina, pirido[3,2-d]pirimidina y similares), pirazinopirimidina (por ejemplo, pirazino[2,3-d]pirimidina y similares), naftiridina (por ejemplo, 1,8-naftiridina y similares), tetrazolopirimidina (por ejemplo, tetrazolo[1,5-a]pirimidina y similares), tienopiridina (por ejemplo, tieno[2,3-b]piridina y similares), tienopirimidina (por ejemplo, tieno[2,3-d]pirimidina y similares), tiazolopiridina (por ejemplo, tiazolo[4,5-b]piridina, tiazolo[5,4-b]piridina y similares), tiazolopirimidina (por ejemplo, tiazolo [4,5-d]pirimidina, tiazolo[5,4-d]pirimidina y similares), oxazolopiridina (por ejemplo, oxazolo[4,5-b]piridina, oxazolo[5,4-b]piridina y similares), oxazolopirimidina (por ejemplo, oxazolo[4,5-d]pirimidina, oxazolo[5,4-d]pirimidina y similares), furopiridina (por ejemplo, furo[2,3-b]piridina, furo[3,2-b]piridina y similares), furopirimidina (por ejemplo, furo[2,3-d]pirimidina, furo[3,2-d]pirimidina y similares), 2,3-dihidropirrolopiridina (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina y similares), 2,3-dihidropirrolopirimidina (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-d]pirimidina y similares), 5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina, 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridina, 5,6,7,8-tetrahidroquinolina y similares. Cuando estos anillos forman un anillo aromático hidrogenado, el átomo de carbono en el anillo puede ser carbonilo e incluye, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-oxopirrolopiridina, 2,3-dihidro-2,3-dioxopirrolopiridina, 7,8-dihidro-7-oxo-1,8-naftirifina, 5,6,7,8-tetrahidro-7-oxo-1,8-naftirifina y similares.

Estos anillos pueden estar sustituidos con un sustituyente tal como halógeno, alquilo, alcoxi, aralquilo, haloalquilo, nitro, amino, alquilamino, ciano, formilo, acilo, aminoalquilo, mono- o dialquilaminoalquilo, azida, carboxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo, alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo,

metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo y similares), hidrazino opcionalmente sustituido y similares.

Tal como se usa en el presente documento, el sustituyente del hidrazino opcionalmente sustituido incluye alquilo, aralquilo, nitro, ciano y similares, en el que alquilo y aralquilo son como se definen para R, R' y R<sup>1</sup> y están ejemplificados por metilhidrazino, etilhidrazino, bencilhidrazino y similares.

- 5 El compuesto de la fórmula (I) se ejemplifica por los siguientes compuestos.
- (1) 4-(2-piridilcarbamoil)piperidina
  - (2) 1-benciloxicarbonil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
  - (3) 1-benzoil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
  - (4) 1-propil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- 10
- (5) [3-(2-(2-tienilmetil)fenoxi)-2-hidroxiopropil]-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
  - (6) 4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
  - (7) 1-bencil-4-(4-piridilcarbamoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina
  - (8) 3-(4-piridilcarbamoil)piperidina
  - (9) 1-bencil-3-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- 15
- (10) 1-(2-(4-benciloxifenoxi)etil)-4-(N-(2-piridil)-N-bencilcarbamoil)piperidina
  - (11) 1-formil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
  - (12) 4-(3-piridilcarbamoil)piperidina
  - (13) 1-isopropil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
  - (14) 1-metil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- 20
- (15) 1-hexil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
  - (16) 1-bencil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
  - (17) 1-(2-feniletíl)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
  - (18) 1-(2-(4-metoxifenil)etil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
  - (19) 1-(2-(4-metoxifenil)etil)-4-(2-piridilcarbamoil)piperidina
- 25
- (20) 1-(2-(4-clorofenil)etil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
  - (21) 1-difenilmetil-4-(2-piridilcarbamoil)piperidina
  - (22) 1-[2-(4-(5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il)fenil)etil]-4-(2-piridilcarbamoil)piperidina
  - (23) 1-(4-(4,5-dihidro-2-furil)fenil)-4-(4-piridilcarbamoil)-piperidina
  - (24) 1-(2-nitrofenil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- 30
- (25) 1-(2-aminofenil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
  - (26) 1-nicotinoil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
  - (27) 1-isonicotinoil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
  - (28) 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
  - (29) 1-acetil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- 35
- (30) 1-(3-(4-fluorobenzoil)propil)-4-(4-piridilcarbamoil)-piperidina
  - (31) 1-(3-(4-fluorobenzoil)propil)-4-(2-piridilcarbamoil)-piperidina
  - (32) 1-(1-(4-hidroxiobenzoil)etil)-4-(2-piridilcarbamoil)-piperidina

- (33) 1-(1-(4-benciloxibenzoil)etil)-4-(2-piridilcarbamoil)-piperidina
- (34) 1-(2-(4-hidroxifenoxi)etil)-4-(2-piridilcarbamoil)-piperidina
- (35) 1-(4-(4-fluorofenil)-4-hidroxibutil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (36) 1-(1-metil-2-(4-hidroxifenil)-2-hidroxietil)-4-(2-piridilcarbamoil)piperidina
- 5 (37) 1-cinamil-4-(2-piridilcarbamoil)piperidina
- (38) 1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-4-(4-piridilcarbamoil)-piperidina
- (39) 1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-4-(3-piridilcarbamoil)-piperidina
- (40) 1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)-4-(2-piridilcarbamoil)-piperidina
- (41) 1-(2-feniletil)-4-[N-(2-piridil)-N-(2-(N,N-dimetilamino)etil)carbamoil]piperidina
- 10 (42) 1-benciloxicarbonil-4-(2-piridilcarbamoil)piperidina
- (43) 1-(3-clorofenil)carbamoil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (44) 1-[N-(2-piridil)-N-(2-(N,N-dimetilamino)etil)-carbamoil]piperidina
- (45) 1-metil-4-(4-piridilcarbamoil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina
- (46) 1-nicotinoil-3-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- 15 (47) 1-[2-(4-fluorobenzoil)etil]-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (48) 1-(6-cloro-2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (49) 1-(4-nitrobencil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (50) 1-hexil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (51) 1-benciloxicarbonil-4-(2-cloro-4-piridilcarbamoil)piperidina
- 20 (52) 4-(2-cloro-4-piridilcarbamoil)piperidina
- (53) 1-(2-cloronicotinoil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (54) 3-(2-cloro-4-piridilcarbamoil)piperidina
- (55) 1-(4-ftalamidobutil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (56) 1-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxicinnamoil)-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- 25 (57) 1-carbamoilmetil-4-(4-piridilcarbamoil)piperidina
- (58) 1-benciloxicarbonil-4-(5-nitro-2-piridilcarbamoil)piperidina
- (59) 4-(5-nitro-2-piridilcarbamoil)piperidina
- (60) trans-4-benciloxicarboxamidometil-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (61) trans-4-aminometil-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- 30 (62) trans-4-formamidometil-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (63) trans-4-dimetilaminometil-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (64) N-bencilideno-trans-(4-piridilcarbamoil)ciclohexilmetilamina
- (65) trans-4-bencilaminometil-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (66) trans-4-isopropilaminometil-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- 35 (67) trans-4-nicotinoilaminometil-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (68) trans-4-ciclohexilaminometil-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (69) trans-4-benciloxicarboxamida-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano

- (70) trans-4-amino-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (71) trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (72) trans-4-aminometil-cis-2-metil-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (73) ácido (+)-trans-4-(1-benciloxicarboxamidopropil)-1-ciclohexanocarboxílico
- 5 (74) (+)-trans-4-(1-benciloxicarboxamidopropil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (75) (-)-trans-4-(1-benciloxicarboxamidopropil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (76) (+)-trans-4-(1-aminopropil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (77) (-)-trans-4-(1-aminopropil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (78) (-)-trans-4-(1-benciloxicarboxamidoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- 10 (79) (+)-trans-4-(1-benciloxicarboxamidoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (80) (+)-trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (81) (-)-trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (82) trans-4-(4-clorobenzoil)aminometil-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (83) trans-4-aminometil-1-(2-piridilcarbamoil)ciclohexano
- 15 (84) trans-4-benciloxicarboxamidometil-1-(2-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (85) trans-4-metilaminometil-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (86) trans-4-(N-bencil-N-metilamino)metil-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (87) trans-4-aminometil-1-(3-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (88) trans-4-aminometil-1-[(3-hidroxi-2-piridil)carbamoil]-ciclohexano
- 20 (89) trans-4-benciloxicarboxamidometil-1-(3-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (90) trans-4-benciloxicarboxamidometil-1-[(3-benciloxi-2-piridil)carbamoil]ciclohexano
- (91) trans-4-ftalamidometil-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (92) trans-4-benciloxicarboxamidometil-1-(3-metil-4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (93) trans-4-aminometil-1-(3-metil-4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- 25 (94) 4-(trans-4-benciloxicarboxamidometilciclohexilcarbonil)-amino-2,6-dimetilpiridin-N-óxido
- (95) 4-(trans-4-aminometilciclohexilcarbonil)amino-2,6-dimetilpiridin-N-óxido
- (96) trans-4-aminometil-1-(2-metil-4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (97) trans-4-(1-benciloxicarboxamidoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (98) trans-4-(1-amino-1-metiletil)-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- 30 (99) trans-4-(2-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (100) trans-4-(2-amino-1-metiletil)-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (101) trans-4-(1-aminopropil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (102) trans-4-aminometil-trans-1-metil-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano
- (103) trans-4-bencilaminometil-cis-2-metil-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- 35 (104) trans-4-(1-benciloxicarboxamida-1-metiletil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (105) trans-4-benciloxicarboxamidometil-1-(N-metil-4-piridilcarbamoil)ciclohexano
- (106) trans-4-(1-acetamida-1-metiletil)-1-(4-piridilcarbamoil)-ciclohexano

- (107) trans-N-(6-amino-4-pirimidil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (108) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-aminometil-ciclohexanocarboxamida
- (109) (+)-trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)ciclohexanocarboxamida
- (110) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-1-metiletil)ciclohexanocarboxamida
- 5 (111) trans-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-aminometil-ciclohexanocarboxamida
- (112) (+)-trans-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)ciclohexanocarboxamida
- (113) trans-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-1-metiletil)ciclohexanocarboxamida
- (114) (+)-trans-N-(2-amino-4-piridil)-4-(1-aminoetil)-ciclohexanocarboxamida
- (115) trans-N-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- 10 (116) (+)-trans-N-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-aminoetil)ciclohexanocarboxamida
- (117) trans-N-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-amino-1-metiletil)ciclohexanocarboxamida
- (118) trans-N-(4-pirimidinil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (119) trans-N-(3-amino-4-piridil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (120) trans-N-(7H-imidazo[4,5-d]pirimidin-6-il)-4-aminometil-ciclohexanocarboxamida
- 15 (121) trans-N-(3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (122) trans-N-(1-bencil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (123) trans-N-(1H-5-pirazolil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (124) trans-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-aminometil-ciclohexanocarboxamida
- (125) trans-N-(4-piridazinil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- 20 (126) trans-N-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-aminometil-ciclohexanocarboxamida
- (127) trans-N-(2-amino-4-piridil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (128) trans-N-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-4-aminometil-ciclohexanocarboxamida
- (129) trans-N-(5-metil-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (130) trans-N-(3-ciano-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- 25 (131) trans-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-1-metiletil)ciclohexanocarboxamida
- (132) trans-N-(2-(1-pirrolidinil)-4-piridil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (133) trans-N-(2,6-diamino-4-pirimidil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (134) (+)-trans-N-(7-metil-1,8-naftiridin-4-il)-4-(1-aminoetil)ciclohexanocarboxamida
- (135) trans-N-(1-benciloximetilpirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- 30 (136) (+)-trans-N-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)ciclohexanocarboxamida
- (137) trans-N-bencil-N-(2-bencilamino-4-piridil)-4-(1-amino-1-metiletil)ciclohexanocarboxamida
- (138) trans-N-(2-azida-4-piridil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (139) trans-N-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (140) trans-N-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-1-metiletil)ciclohexanocarboxamida
- 35 (141-1) trans-N-(2-carboxi-4-piridil)-4-aminometilciclohexanocarboxamida
- (141-2) (R)-(+)-trans-N-(3-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)ciclohexanocarboxamida
- (142) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-guanidinometilciclohexanocarboxamida

- (143) trans-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-guanidinometilciclohexanocarboxamida
- (144) trans-N-(4-piridil)-4-guanidinometilciclohexanocarboxamida
- (145) trans-N-(1-metilpirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(guanidinometil)ciclohexanocarboxamida
- (146) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(2-imidazolin-2-il)aminometilciclohexanocarboxamida
- 5 (147) trans-N-(1-benciloximetilpirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-guanidinometilciclohexanocarboxamida
- (148) trans-N-(2-amino-4-piridil)-4-guanidinometilciclohexanocarboxamida
- (149) trans-N-(1-benciloximetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(2-imidazolin-2-il)-aminometilciclohexanocarboxamida
- (150) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3-bencilguanidinometil)ciclohexanocarboxamida
- 10 (151) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3-fenilguanidinometil)ciclohexanocarboxamida
- (152) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3-propilguanidinometil)ciclohexanocarboxamida
- (153) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(3-octilguanidinometil)ciclohexanocarboxamida
- (154) trans-N-(1-benciloximetilpirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(2-bencil-3-etilguanidinometil)ciclohexanocarboxamida
- (155) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(imidazol-2-il)aminometilciclohexanocarboxamida
- 15 (156) trans-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(tiazol-2-il)aminometilciclohexanocarboxamida
- (157) (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)benzamida
- (158) N-(4-piridil)-4-(1-amino-1-metiletil)benzamida
- (159) N-(4-piridil)-4-aminometil-2-benciloxibenzamida
- (160) N-(4-piridil)-4-aminometil-2-etoxibenzamida
- 20 (161) (R)-(-)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)-3-nitrobenzamida
- (162) (R)-(-)-N-(4-piridil)-3-amino-4-(1-aminoetil)benzamida
- (163) (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)-3-clorobenzamida
- (164) N-(4-piridil)-3-aminometilbenzamida
- (165) (R)-(+)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida
- 25 (166) (R)-(+)-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida
- (167) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-guanidinometilbenzamida
- (168) N-(4-piridil)-4-guanidinometilbenzamida
- (169) (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)-3-fluorobenzamida
- (170) N-(4-piridil)-4-aminometilbenzamida
- 30 (171) N-(4-piridil)-4-aminometil-2-hidroxibenzamida
- (172) N-(4-piridil)-4-(2-aminoetil)benzamida
- (173) N-(4-piridil)-4-aminometil-3-nitrobenzamida
- (174) N-(4-piridil)-3-amino-4-aminometilbenzamida
- (175) (S)-(-)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)benzamida
- 35 (176) (S)-(-)-N-(4-piridil)-2-(1-aminoetil)benzamida
- (177) (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)-2-clorobenzamida
- (178) (R)-(+)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-(3-propilguanidino)etil)benzamida

- (179) (R)-(-)-N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-azidabenzamida  
 (180) (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)-2-nitrobenzamida  
 (181) (R)-(-)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)-3-etoxibenzamida  
 (182) (R)-(+)-N-(3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida  
 5 (183) (R)-(+)-N-(3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-azidabenzamida  
 (184) (R)-(-)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)-3-hidroxibenzamida  
 (185) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-guanidinometil-3-nitrobenzamida  
 (186) (R)-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-(1-guanidinoetil)-3-nitrobenzamida  
 (187) (R)-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-2-nitrobenzamida  
 10 (188) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-guanidinobenzamida  
 (189) (R)-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)-3-nitrobenzamida  
 (190) (R)-N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-(1-guanidinoetil)benzamida  
 (191) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-(1-amino-2-hidroxi)etil)benzamida  
 (192) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-aminometil-3-nitrobenzamida  
 15 (193) N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperidincarboxamida  
 (194) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-piperidincarboxamida  
 (195) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-aminoacetil-4-piperidincarboxamida  
 (196) N-(1-metoximetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-4-piperidincarboxamida  
 (197) N-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-4-piperidincarboxamida  
 20 (198) N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(2-fenilet)il)-4-piperidincarboxamida  
 (199) N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-amidino-4-piperidincarboxamida  
 (200) N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-(3-fenilpropil)-4-piperidincarboxamida  
 (201) N-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il)-1-bencil-4-piperidincarboxamida  
 (202) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-(2-fenilet)il)-4-piperidincarboxamida  
 25 (203) N-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-(3-fenilpropil)-4-piperidincarboxamida

Compuestos preferidos son (80), (109), (110), (112), (115), (142), (143), (144), (145), (153), (157), (163), (165), (166) y (179).

- El compuesto que tiene actividad inhibidora de Rho cinasa puede ser una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, en el que el ácido se ejemplifica por ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y similares, y ácido orgánico tal como ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido salicílico y similares. Se puede convertir un compuesto que tiene un grupo carboxilo en una sal con un metal tal como sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, una sal con un aminoácido tal como lisina y similares. Además, están incluidos dentro de la presente invención el monohidrato, dihidrato, 1/2 hidrato, 1/3 hidrato, 1/4 hidrato, 2/3 hidrato, 3/2 hidrato y similares.
- 35 El compuesto de la fórmula (I) se puede sintetizar por un procedimiento descrito, por ejemplo, en los documentos JP-A-62-89679, JP-A-3-218356, JP-A-5-194401, JP-A-6-41080, WO95/28387, WO98/06433 y similares.
- Cuando el compuesto anteriormente citado que tiene una actividad inhibidora de Rho cinasa tiene un isómero óptico, su racemato o isómeros cis-trans, todos ellos se pueden usar en la presente invención. Estos isómeros se pueden aislar por un procedimiento convencional o se pueden producir usando materiales de partida de los isómeros.
- 40 Un compuesto que tiene una actividad inhibidora de Rho cinasa, en particular, un compuesto de la fórmula (I), uno de sus isómeros y/o una de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable tienen diversas acciones tales como acción inhibidora sobre la activación de las células estrelladas hepáticas, supresión de fibrogénesis en el

tejido hepático y similares, en mamíferos incluyendo a seres humanos, ganado vacuno, equino, ratones, ratas y similares. Por tanto, estos se pueden usar preferentemente como un inhibidor de la activación de células estrelladas hepáticas, un agente para la profilaxis y tratamiento de enfermedades hepáticas tales como hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis hepática, cáncer hepático y similares, o un agente para la profilaxis y tratamiento de enfermedades hepáticas causadas por la activación de células estrelladas hepáticas.

Cuando un compuesto que tiene una actividad inhibidora de Rho cinasa se usa como medicamento, éste se produce como una preparación farmacéutica general y se administra por las vías oral o parenteral.

Por ejemplo, el compuesto que tiene una actividad inhibidora de Rho cinasa se mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un excipiente, ligante, disgregante, correctores, modificadores, emulsionante, diluyente, solubilizante y similares) para dar una composición farmacéutica o preparación farmacéutica en forma de un comprimido, píldora, polvo, granulado, cápsula, pastilla, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, inyección (por ejemplo, de líquido, suspensión y similares), supositorio, inhalador, forma de absorción percutánea, gotas oculares, pomada ocular y similares, en forma adecuada para preparación oral o parenteral.

Cuando se prepara una preparación sólida, se usan aditivos tales como sacarosa, lactosa, azúcar de celulosa, D-manitol, maltitol, dextrano, almidones, agar, arginatos, quitinas, quitosanos, pectinas, goma tragacanto, goma arábiga, gelatinas, colágenos, caseína, albúmina, fosfato de calcio, sorbitol, glicina, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, glicerol, polietilenglicol, hidrógeno carbonato sódico, estearato de magnesio, talco y similares. A los comprimidos se puede aplicar un revestimiento típico, cuando sea necesario, dando comprimidos revestidos de azúcar, comprimidos entéricos, comprimidos revestidos de película, comprimidos bicapa y comprimidos multicapa.

Cuando se prepara una preparación semisólida, se usan grasas y aceites animales y vegetales (por ejemplo, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de ricino y similares), grasas y aceites minerales (por ejemplo, vaselina, vaselina blanca, parafina sólida y similares), ceras (por ejemplo, aceite de jojoba, cera de carnauba, cera de abejas y similares), ésteres de ácidos grasos de glicerol parcialmente o totalmente sintetizados (por ejemplo, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y similares) y similares.

Ejemplos de productos disponibles de forma comercial de estos incluyen Witepsol (fabricado por Dynamitnovel Ltd.), Farmazol (NOF Corporation) y similares.

Cuando se prepara una preparación líquida, se usa un aditivo, tal como cloruro sódico, glucosa, sorbitol, glicerol, aceite de oliva, propilenglicol, alcohol etílico y similares. Cuando se prepara una inyección, se usa una solución acuosa estéril tal como solución salina fisiológica, solución isotónica, aceite (por ejemplo, aceite de sésamo y aceite de soja) y similares. Cuando sea necesario, se puede usar de forma conjunta un agente de suspensión adecuado, tal como carboximetilcelulosa sódica, un tensioactivo no iónico, un solubilizante (por ejemplo, benzoato de bencilo y alcohol bencilico) y similares. Por otro lado, cuando se preparan unas gotas oculares, se usa un líquido acuoso o solución, que es particularmente una solución acuosa inyectable estéril. Las gotas oculares pueden contener, de forma apropiada, diversos aditivos tales como un tampón (son preferibles para reducir la irritación tampón borato, tampón acetato, tampón carbonato y similares), agente de isotonicidad, solubilizante, conservante, espesante, quelante, agente para ajustar el pH (en general, el pH se ajusta preferentemente a aproximadamente 6 - 8,5) y compuestos aromáticos.

La dosis del compuesto que tiene una actividad inhibidora de Rho cinasa, que es el ingrediente activo de estas preparaciones, varía de 0,1 - 100 % en peso, de forma adecuada 1 - 50 % en peso, de la preparación. Aunque la dosis varía dependiendo del síntoma, peso corporal, edad y factores similares de los pacientes, ésta varía por lo general de aproximadamente 1 - 500 mg al día para un adulto, que se administra preferentemente de una vez al día a varias veces al día.

### Ejemplos

La presente invención se explica con detalle haciendo referencia a los Ejemplos de formulación y a la acción farmacológica.

El procedimiento para formular la preparación de la presente invención se explica haciendo referencia a los Ejemplos de formulación.

Al compuesto usado en la presente invención también se hace referencia convenientemente como el compuesto de la invención.

### Ejemplo de formulación 1: Comprimido

Compuesto de la presente invención	10,0	mg
Lactosa	50,0	mg
Almidón de maíz	20,0	mg

Celulosa cristalina	29,7	mg
Polivinilpirrolidona K30	5,0	mg
Talco	5,0	mg
Estearato de magnesio	0,3	mg
	<hr/>	
	120,0	mg

5 Se mezclaron el compuesto de la presente invención, la lactosa, el almidón de maíz y la celulosa cristalina, se amasaron con una solución de pasta de polivinilpirrolidona K30 y se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 20 para la granulación. Después de secar a 50°C durante 2 horas, los gránulos se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 24 y se añadieron talco y estearato de magnesio. Usando un punzón de 7 mm de diámetro se prepararon comprimidos que pesaban 120 mg por comprimido.

#### Ejemplo de formulación 2: Cápsulas

Compuesto de la presente invención	10,0	mg
Lactosa	70,0	mg
Almidón de maíz	35,0	mg
Polivinilpirrolidona K30	2,0	mg
Talco	2,7	mg
Estearato de magnesio	0,3	mg
	<hr/>	
	120,0	mg

10 Se mezclaron el compuesto de la presente invención, la lactosa y el almidón de maíz, se amasaron con una solución de pasta de polivinilpirrolidona K30 y se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 20 para la granulación. Después de secar a 50°C durante 2 horas, los gránulos se hicieron pasar a través de un tamiz de malla 24 y se añadieron talco y estearato de magnesio. La mezcla se llenó en cápsulas duras (N° 4) dando cápsulas que pesaban 120 mg.

La acción farmacológica del agente farmacéutico de la presente invención se explica a continuación haciendo referencia a los Ejemplos experimentales.

15 En los siguientes Ejemplos experimentales, se usó un compuesto que tiene actividad inhibitoria de Rho cinasa: (+)-trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano 2HCl·1H<sub>2</sub>O (en lo sucesivo Y-27632).

#### Ejemplo experimental 1: Efecto sobre la morfología celular de células estrelladas hepáticas

20 Se prepararon células estrelladas hepáticas (HSC) a partir de hígado de rata Wistar macho de acuerdo con el procedimiento de Friedman et al (Friedman S.L, et al., Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 8681-8685). Las HSC se cultivaron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía suero bovino fetal al 20% (FCS) y se usaron las células después de 3 a 8 pases. Las HSC que se sometieron al experimento se sembraron en una placa tratada con fibronectina (10 µg/ml), se cultivaron en medio DMEM que contenía FCS al 20% durante 24 horas y se cambiaron a medio DMEM que contenía FCS al 1% o medio DMEM que contenía Y-27632 (30 µM) y FCS al 1%. Una hora después, se fijaron las HSC con una solución de formaldehído al 3,7% y se observaron al microscopio de contraste de fase. Como resultado, las células se extendieron (tipo activo) en un medio sin Y-27632 pero asumieron una forma ahusada con salientes ramificados (tipo no activo) mediante la adición de Y-27632. Los resultados se muestran en las Figs. 1-2.

#### Ejemplo experimental 2: Efecto sobre la producción de colágeno I en células estrelladas hepáticas

30 Del mismo modo que en el Ejemplo experimental 1, se prepararon HSC a partir de hígado de rata y se cultivaron en medio DMEM que contenía FCS al 20% durante 8 días y se cambió a medio DMEM sin FCS o medio DMEM que contenía Y-27632 (30 µM) pero sin FCS. Después de 48 horas de cultivo, se midió la cantidad de colágeno I contenido en el líquido sobrenadante por ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción) (Moshage H, et al., Hepatology 1990; 12: 511-518). Como resultado, la cantidad fue de 19,5 ± 3,0 µg/µg de ADN para el grupo sin Y-27632 y 8,2 ± 2,3 µg/µg de ADN para el grupo con la adición de Y-27632, mostrando un nivel significativamente bajo para el grupo con la adición de Y-27632 (p<0,01, n=4).

#### 35 Ejemplo experimental 3: Efecto sobre rata con fibrosis hepática inducida por dimetilnitrosamina (procedimiento)

40 Se administró intraperitonealmente dimetilnitrosamina al 1% (100 µl/100 g de peso corporal de la rata) a ratas Wistar macho durante 3 días consecutivos por semana durante 4 semanas (12 veces en total) para preparar un modelo de rata con fibrosis hepática. Al grupo de administración de Y-27632, se administró oralmente Y-27632 (30 mg/kg) cada día durante 4 semanas desde el día en que se inició la administración de la dimetilnitrosamina. Al grupo control, se administró solución salina fisiológica. Cuatro semanas después, se extirpó el hígado y se midió el nivel de fibrogénesis del tejido, contenido en colágeno y cantidad de hidroxiprolina.

5 Se midió el nivel de fibrogénesis como sigue. Se fijó una parte del hígado extirpado con solución de formalina durante la noche y se preparó un fragmento embebido en parafina y se tiñó con colorante tricrómico de Masson. Las imágenes teñidas se introdujeron en un ordenador mediante una cámara digital (Fujix HC-1000, Fuji Film, Tokio, Japón) y, usando un analizador morfométrico asistido por ordenador (MacScope, Mitani corporation, Fukui, Japón), se determinó la relación de área de la porción de colágeno teñida en verde brillante como el grado de fibrogénesis.

10 Se midió la cantidad de colágeno en el tejido como sigue de acuerdo con el procedimiento de Shiba et al. (Shiba M, et al. *Liver*, 1998, Jun; 18(3): 196-204). Es decir, se homogeneizó un fragmento del hígado extirpado con una cantidad de 33 veces (ml/g) de solución acuosa 0,5M de ácido acético en un homogeneizador Polytron PCU-2 (Kinematica, Lucerna, Suiza). El homogeneizado se sometió a un tratamiento con ultrasonidos durante 2 minutos después de congelación-descongelación. Después de la extracción con un ácido, se calentó a 80°C durante 60 minutos una fracción que contenía colágeno insoluble para convertir el colágeno insoluble en gelatina soluble en agua. La cantidad de gelatina se midió con un kit de ensayo de colágeno Sircol (Biocolor, Belfast, Irlanda del Norte).

15 Se midió la cantidad de hidroxiprolina como sigue. Se homogeneizó una porción del hígado extirpado con una cantidad de 10 veces (ml/g) de solución salina fisiológica en un homogeneizador Polytron PCU-2 (Kinematica, Lucerna, Suiza). La cantidad de hidroxiprolina se midió de acuerdo con el procedimiento de Fujiwara et al. (Fujiwara et al., *Anal. Biochem.*, 1987; 166: 72-8) con un sistema de cromatografía líquida de alta resolución (SRL Inc., Tachikawa, Japón).

(Resultados)

20 El nivel de fibrogénesis fue  $13,4 \pm 2,3\%$  para el grupo control (4 ratas) pero fue  $6,3 \pm 0,7\%$  para el grupo de administración de Y-27632 (5 ratas) ( $p < 0,05$  por la prueba de significación de Mann-Whitney), mostrando una supresión significativa de la fibrogénesis por la administración de Y-27632. El contenido de colágeno en el tejido fue de  $808,5 \pm 122,4 \mu\text{g}/100 \text{ mg}$  de peso de hígado de rata para el grupo control (4 ratas) y  $601,3 \pm 67,7 \mu\text{g}/100 \text{ mg}$  de peso de hígado de rata para el grupo de administración de Y-27632 (5 ratas) ( $p < 0,05$  por la prueba de significación de Mann-Whitney), mostrando una reducción significativa del contenido de colágeno tisular por la administración de Y-27632.

25 El contenido de hidroxiprolina en el tejido fue  $59,5 \pm 14,1 \mu\text{mol/g}$  de peso de hígado de rata para el grupo control (4 ratas) y  $29,8 \pm 9,1 \mu\text{mol/g}$  de peso de hígado de rata para el grupo de administración de Y-27632 (5 ratas) ( $p < 0,05$  por la prueba de significación de Mann-Whitney), mostrando una reducción significativa del contenido de hidroxiprolina tisular por la administración de Y-27632.

Las fotografías de los tejidos teñidos por el colorante tricrómico de Masson se muestran en las Figs. 3-4.

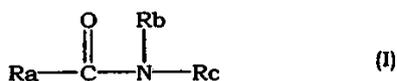
### 30 **Aplicabilidad industrial**

A partir de los Ejemplos de formulación y ensayos farmacológicos anteriores, es evidente que el compuesto que tiene una actividad inhibitoria de Rho cinasa es útil como agente para la profilaxis y tratamiento de fibrosis hepática debido a que éste inhibe la activación de células estrelladas hepáticas y suprime la fibrogénesis hepática en modelos animales de fibrosis hepática.

REIVINDICACIONES

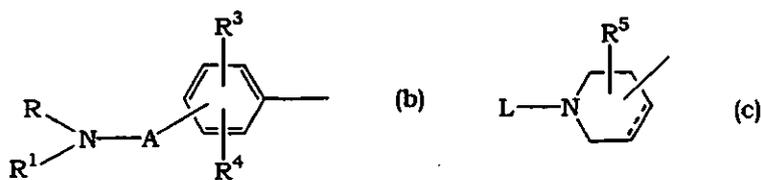
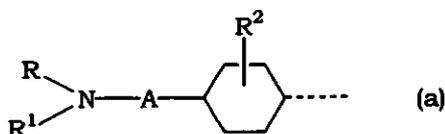
1. Uso de un compuesto que tiene una actividad inhibidora de Rho cinasa para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de fibrosis hepática, en el que el compuesto que tiene una actividad inhibidora de Rho cinasa es un compuesto de amida de la siguiente fórmula (I)

5



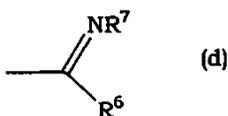
en la que

Ra es un grupo de la fórmula



10 en las fórmulas (a) y (b),

R es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o aralquilo, que opcionalmente tiene un sustituyente en el anillo, o un grupo de la fórmula



15 en la que R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo o la fórmula: -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> en la que R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son iguales o distintos y cada uno es hidrógeno, alquilo, aralquilo o fenilo, R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo, aralquilo, fenilo, nitro o ciano, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> en combinación, presentan un grupo que forma un heterociclo que opcionalmente tiene, en el anillo, átomo de oxígeno, átomo de azufre o átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido,

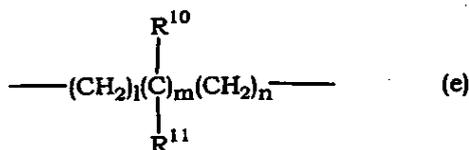
R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o aralquilo, que opcionalmente tiene un sustituyente en el anillo, o

20 R y R<sup>1</sup> forman en combinación, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un grupo que forma un heterociclo que opcionalmente tiene, en el anillo, átomo de oxígeno, átomo de azufre o átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido,

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo,

25 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o distintos y cada uno es hidrógeno, alquilo, aralquilo, halógeno, nitro, amino, alquilamino, acilamino, hidroxilo, alcoxi, aralquilo, ciano, acilo, mercapto, alquiltio, aralquiltio, carboxi, alcocarbonilo, carbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo o azida, y

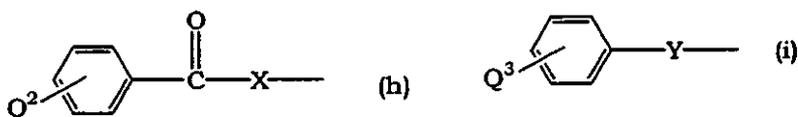
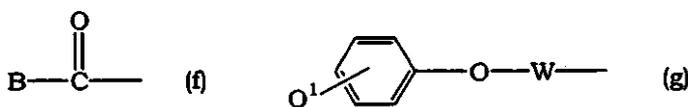
A es un grupo de la fórmula



en la que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son iguales o distintos y cada uno es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, aralquilo, hidroxi-alquilo, carboxi o alcoxicarbonilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> presentan un grupo que forma cicloalquilo en combinación y, cada uno de l, m y n es distinto de 0 o un número entero de 1-3,

5 en la fórmula (c),

L es hidrógeno, alquilo, aminoalquilo, mono- o dialquilaminoalquilo, tetrahidrofurfurilo, carbamoilalquilo, ftalamidoalquilo, amidino o un grupo de la fórmula



10 en la que B es hidrógeno, alquilo, alcoxi, aralquilo, aralquiloxi, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcanoiloxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, α-aminobencilo, furilo, piridilo, fenilo, fenilamino, estirilo o imidazopiridilo,

Q<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxi, aralquiloxi o tienilmetilo,

W es alquileno,

Q<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxi o aralquiloxi,

X es alquileno,

15 Q<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, hidroxi, alcoxi, nitro, amino, 2,3-dihidrofurilo o 5-metil-3-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-ilo;

e Y es un enlace sencillo, alquileno o alquenileno y, en la fórmula (c),

una línea discontinua es un enlace sencillo o un doble enlace, y

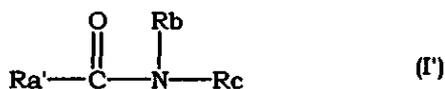
R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxi, alcoxi, alcoxicarboniloxi, alcanoiloxi o aralquiloxicarboniloxi;

20 Rb es un hidrógeno, un alquilo, un aralquilo, un aminoalquilo o un mono- o dialquilaminoalquilo; y

Rc es un heterociclo opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno,

uno de sus isómeros y/o una de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

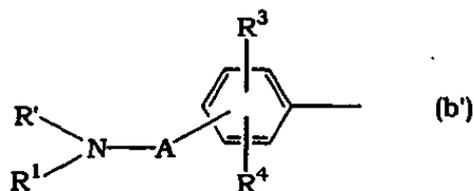
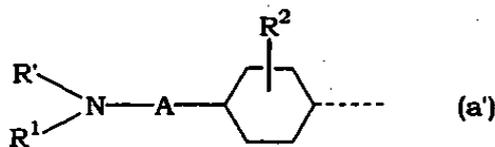
2. El uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto que tiene una actividad inhibidora de Rho cinasa es un compuesto de amida de la siguiente fórmula (I')



25

en la que

Ra' es un grupo de la fórmula



en la que

R' es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o aralquilo, que opcionalmente tiene un sustituyente en el anillo,

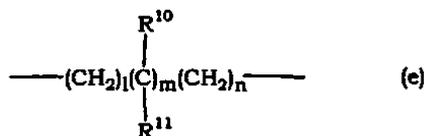
5 R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o aralquilo, que opcionalmente tiene un sustituyente en el anillo, o

R' y R<sup>1</sup> en combinación forman, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un grupo que forma un heterociclo que opcionalmente tiene, en el anillo, átomo de oxígeno, átomo de azufre o átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido,

10 R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o distintos y cada uno es hidrógeno, alquilo, aralquilo, halógeno, nitro, amino, alquilamino, acilamino, hidroxilo, alcoxi, aralquilo, ciano, acilo, mercapto, alquiltio, aralquiltio, carboxi, alcocarbonilo, carbamoilo, mono- o dialquilcarbamoilo o azida, y

A es un grupo de la fórmula



15 en la que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son iguales o distintos y cada uno es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, aralquilo, hidroxilo-alquilo, carboxi o alcocarbonilo, o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> presentan un grupo que forma en combinación cicloalquilo y cada uno de l, m y n es 0 o un número entero de 1-3,

Rb es un hidrógeno, un alquilo, un aralquilo, un aminoalquilo o un mono- o dialquilaminoalquilo; y

20 Rc es un heterociclo opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno,

uno de sus isómeros y/o una de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

3. El uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto que tiene una actividad inhibidora de Rho cinasa es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (+)-trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano, (+)-trans-N-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)ciclohexanocarboxamida, (R)-(+)-N-(4-piridil)-4-(1-aminoetil)benzamida y (R)-(+)-N-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-4-il)-4-(1-aminoetil)benzamida y/o una de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

25

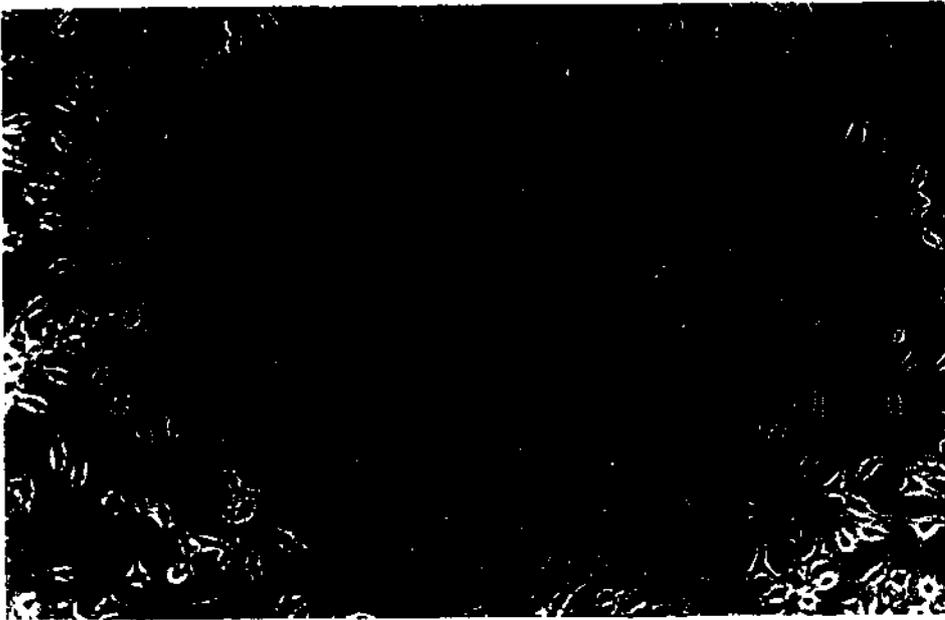
4. El uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto que tiene una actividad inhibidora de Rho cinasa es (+)-trans-4-(1-aminoetil)-1-(4-piridilcarbamoil)ciclohexano y/o una de sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

30 5. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la fibrosis hepática está causada por la activación de las células estrelladas hepáticas.

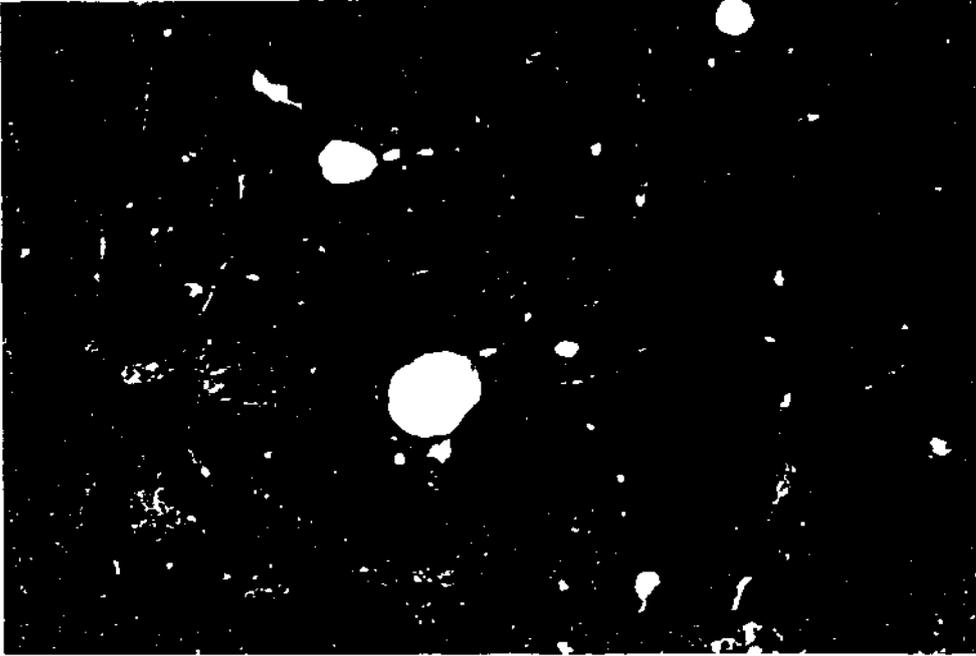
**FIG. 1**



**FIG. 2**



**FIG. 3**



**FIG. 4**

