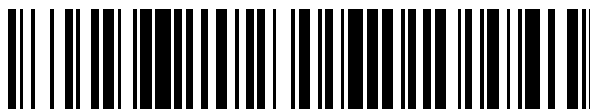


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 259**

51 Int. Cl.:

C07D 215/48	(2006.01) A61K 31/497	(2006.01)
C07D 235/30	(2006.01) A61P 15/14	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	
C07D 401/14	(2006.01)	
C07D 405/14	(2006.01)	
C07D 413/14	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
C07D 471/14	(2006.01)	
A61K 31/496	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.06.2014** **PCT/JP2014/065181**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.12.2014** **WO14199933**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2014** **E 14810281 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017** **EP 3009424**

54 Título: **Compuesto de amida heterocíclica aromática que contiene nitrógeno bicíclico**

30 Prioridad:

10.06.2013 JP 2013122180

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.03.2018

73 Titular/es:

ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP

72 Inventor/es:

OHNUKI, KEI;
AZAMI, HIDENORI;
SAWADA, YUKI;
SHIN, TAKASHI;
KURAMOTO, KAZUYUKI;
KIKUCHI, SHIGETOSHI;
SAITO, TOMOYUKI;
HAMAGUCHI, HISAO y
NAGASHIMA, TAKEYUKI

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 661 259 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

Compuesto de amida heterocíclica aromática que contiene nitrógeno bicíclico

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de amida heterocíclica aromática que contiene nitrógeno bicíclico útil como principio activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de cáncer de mama.

10 **Técnica anterior**

El cáncer de mama se produce cuando células normales de la mama cambian por una mutación genética o por daño del ADN y proliferan de manera descontrolada. En los cánceres que afectan a las mujeres, el cáncer de mama tiene la tasa de incidencia más alta, y cada año, a nivel mundial, se le diagnostica a 1,3 millones de personas o más cáncer de mama con 450.000 o más muertes debido a cáncer de mama (CA Cancer J Clin. 2011, 61: 69-90).

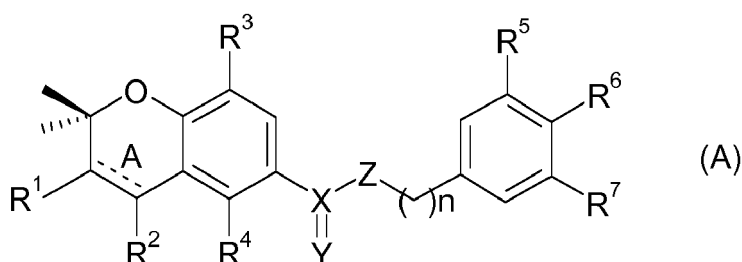
El tratamiento para el cáncer de mama se divide fundamentalmente en cirugía (terapia quirúrgica), antineoplásico (terapia hormonal y quimioterapia), e irradiación por radiación (radioterapia), y en muchos casos, se realiza el tratamiento a través de una combinación de estos métodos. A partir del perfil genético, el cáncer de mama se clasifica en cuatro subtipos, es decir, (1) luminal A (receptor hormonal (receptor de estrógeno (ER) o receptor de progesterona (PR positivo)), receptor de factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2)) negativo, (2) luminal B (receptor hormonal positivo, HER2 positivo), (3) HER2 positivo, y (4) triple negativo en el que todos de ER, PR y HER2 son negativos. En el caso de un paciente con receptor hormonal positivo, se realiza terapia hormonal tal como tamoxifeno y un inhibidor de aromatasa, y en el caso de un paciente HER2 positivo, se realiza terapia anti-HER2 tal como trastuzumab y lapatinib. De manera similar, se establecen sistemas de tratamiento según los subtipos respectivos, y el concepto de medicamentos personalizados se usa ampliamente (J Clin Invest. 2011, 121: 3797-3803). Por otro lado, se realiza generalmente quimioterapia contra un triple negativo, sin embargo en la actualidad no existe tratamiento eficaz. Además, respecto a la terapia hormonal, no son pocos los casos en los que los pacientes no presentan ningún efecto terapéutico, o en los que los pacientes adquieren tolerancia.

A partir del análisis biológico molecular, se notifica que la alteración genética de moléculas vía fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) se produce con una elevada frecuencia en el cáncer de mama (Breast Cancer Res. 2011, 13: 224). Se confirma que entre las alteraciones genéticas, en particular, mutaciones de PIK3CA suponen aproximadamente el 25 % de los casos de cáncer de mama (Chin J Cancer. 2012, 31: 327-334). PIK3CA es el nombre del gen de p110 alfa que es una unidad catalítica de PI3K, y está presente un punto caliente en el que las mutaciones entran en el dominio helicoidal y el dominio cinasa en una alta frecuencia. Si se activa la vía de PI3K por estas mutaciones genéticas, una serina-treonina cinasa que se denomina Akt se somete a fosforilación, activándose así. Aguas abajo de Akt, está presente una diana de mamífero de rapamicina (mTOR). La mTOR es la serina-treonina cinasa identificada como diana de rapamicina, y juega un papel fundamental en la regulación de la proliferación y supervivencia celular. Se encuentra que la activación de la vía de PI3K/Akt/mTOR es extremadamente importante como mecanismo para promover la proliferación de células cancerosas (Oncologist. 2411, 16: 404-414).

Se ha notificado recientemente que la metformina, conocida como un fármaco de primera línea de un agente para tratar la diabetes tipo 2, inhibe la proliferación de células de cáncer de mama activando una proteína cinasa activada por AMP (AMPK) (Cancer Res. 2006, 66: 10269-10273). La AMPK es una serina-treonina cinasa altamente conservada, controla el metabolismo energético en diversas células, y responde monitorizando la variación de una razón de AMP/ATP en células (Annu Rev Biochem. 1998, 67: 821-855). Se observa que la activación de AMPK mediante metformina se basa en el efecto inhibidor del complejo I mitocondrial (Diabetes Metab. 2003, 29 (4 Pt 2): 6S88-94). Cuando se reduce el nivel intracelular de ATP mediante la inhibición del complejo I, la razón de AMP/ATP aumenta, AMP se une alostéricamente a AMPK, y por tanto se activa AMPK. La AMPK activada inhibe una señal de mTOR mediante la fosforilación de un complejo de esclerosis tuberosa 2 (TSC2) (Gene Cells. 2003, 8: 65-79). Esto se considera que es una de las razones por las que la metformina inhibe la proliferación de células cancerosas (Cancer Res 2007, 67: 10804-10812). A partir de lo anterior, se cree que puesto que el inhibidor del complejo I inhibe la vía de PI3K/Akt/mTOR, el inhibidor del complejo I es útil como agente para tratar cáncer de mama en el que está activada esta vía.

Como compuesto que tiene un efecto inhibidor del complejo I, se conoce un gran número de compuestos independientemente de si son compuestos naturales o no naturales tales como rotenona, piridaben, bulatacina, piericidina A, capsaicina y fenazaquin, y por ejemplo, se notifica que un compuesto de la siguiente fórmula (A) tiene el efecto inhibidor del complejo I, e inhibe la proliferación de diversas células cancerosas incluyendo células de cáncer de mama (documento de patente 1).

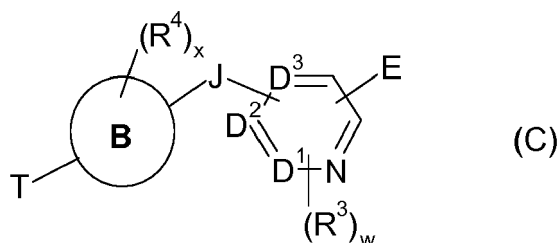
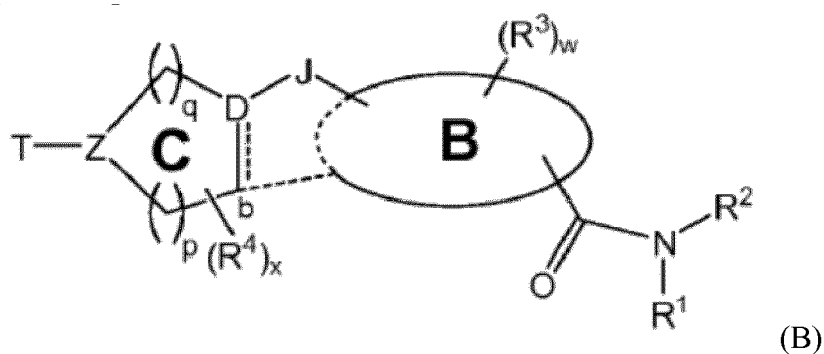
[Quím. 1]



(Remítase a esta publicación para el significado de los símbolos en la fórmula.)

Además, se notifica que los compuestos de las siguientes fórmulas (B) y (C), como ejemplo del compuesto que tiene un efecto de activación de AMPK, tienen el efecto de activación de AMPK, y son útiles para tratar enfermedades metabólicas tales como diabetes tipo 2, aterosclerosis, y enfermedad cardiovascular y similar (documentos de patente 2 y 3, respectivamente). Sin embargo, en estos documentos, el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención descrito a continuación no se describe, y no hay una descripción específica que sugiera su utilidad para el tratamiento de cáncer y similar.

[Quím. 2]



(Remítase a esta publicación para el significado de los símbolos en la fórmula.)

El documento de patente 4 divulga compuestos de piridina sustituidos así como composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos. Según este documento, determinadas realizaciones de los compuestos divulgados activan la vía de AMPK, y pueden usarse para tratar trastornos y estados relacionados con el metabolismo.

El documento de patente 5 divulga que derivados de benzofurano y sales del mismo son adecuados para su uso como productos intermedios en la síntesis de medicamentos.

Técnica relacionada

Documento de patente

[Documento de patente 1] Documento de patente de la publicación internacional n.º WO02/20008

[Documento de patente 2] Documento de patente de la publicación internacional n.º WO2009/132136

[Documento de patente 3] Documento de patente de la publicación internacional n.º WO2012/016217

[Documento de patente 4] Documento US 2012/028954 (A1)

[Documento de patente 5] Documento DE 199 32 314 (A1)

Divulgación de la invención

Problemas que va a resolver la invención

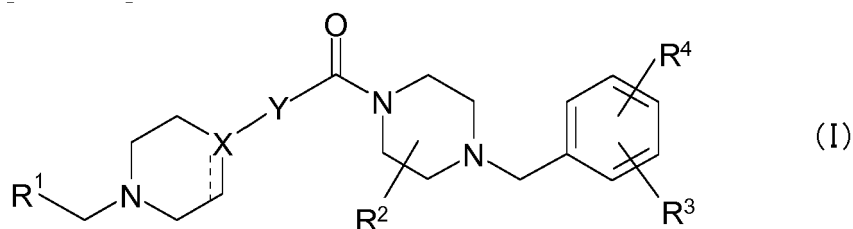
Se proporciona un compuesto útil como principio activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de cáncer de mama.

Medios para resolver los problemas

Como resultado de estudios intensivos sobre un compuesto que tiene el efecto inhibidor del complejo I y el efecto de activación de AMPK, los presentes inventores encontraron que un compuesto de amida heterocíclica aromática que contiene nitrógeno bicíclico de la presente invención tiene excelente efecto inhibidor del complejo I y efecto de activación de AMPK, completando así la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) o a una sal del mismo, y a una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, y un excipiente.

[Quím. 3]



(En la fórmula, R¹ es arilo o heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, -O-alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior, -CN, dimetilamino y cicloalquilo;

X es CH, N o C;

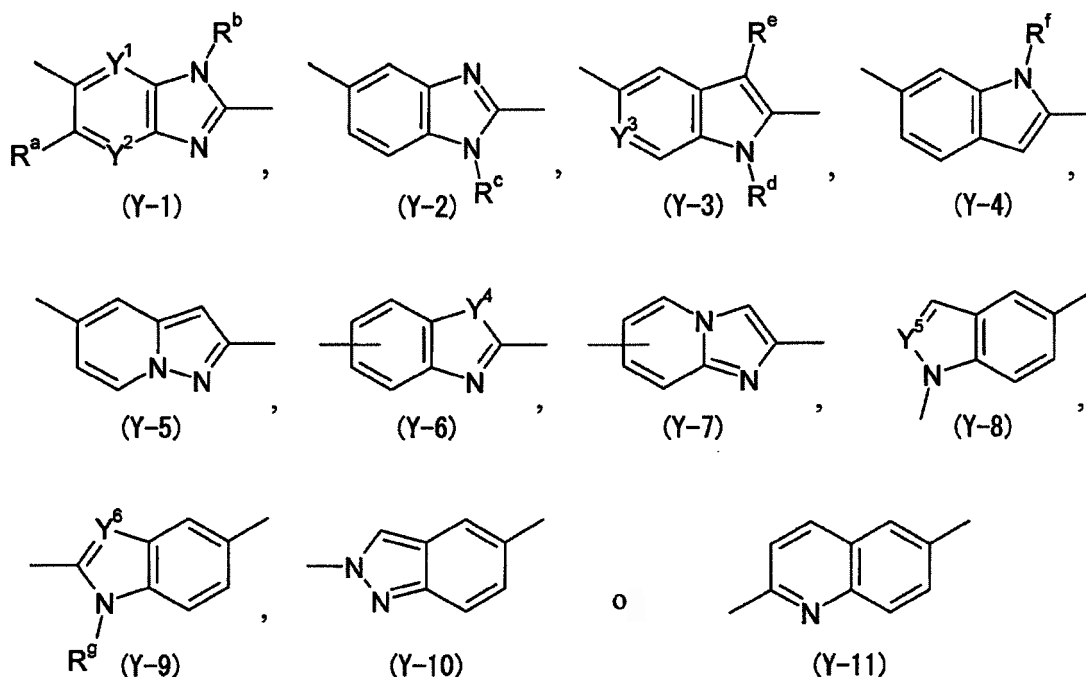
[Quím. 4]



es i) un enlace sencillo en el caso en el que X es CH o N y ii) un doble enlace en el caso en el que X es C;

Y es un grupo cíclico descrito a continuación:

[Quím. 5]



en este caso,

5 Y¹ es CR^h o N,

Y² es CRⁱ o N,

siempre que Y¹ e Y² no sean N al mismo tiempo,

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

R^b es H o alquilo inferior,

15 R^c es alquilo inferior,

Y³ es CH o N,

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

R^f es H o alquilo inferior,

Y⁴ es O o S,

25 Y⁵ es CH o N,

Y⁶ es CH o N,

R^g es H o alquilo inferior;

30 R² es H o alquilo inferior; y

R³ y R⁴ que son iguales o diferentes entre sí son H, halógeno, alquilo inferior, - O-alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior, cicloalquilo, o -CN, o R³ y R⁴ pueden formar 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol uniéndose junto con el anillo de benceno al que R³ y R⁴ están unidos.)

Además, a menos que se describa lo contrario, en el caso en el que los símbolos en las fórmulas químicas en la presente memoria descriptiva también se usan en otras fórmulas químicas, el mismo símbolo indica el mismo significado.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de cáncer de mama que contiene el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo. Además, la composición

farmacéutica incluye un agente para su uso en un método de tratamiento de cáncer de mama que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo.

Además, la presente invención se refiere al compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en un método de tratamiento de cáncer de mama, y el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en un método para tratar cáncer de mama que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo. Además, el "sujeto" es un humano u otro animal que necesita tal tratamiento, y en una realización el sujeto es un humano que necesita tal tratamiento.

Efectos de la invención

Puesto que se confirmó que el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo tiene un excelente efecto inhibidor del complejo I y efecto de activación de AMPK, los presentes inventores han investigado un efecto inhibidor de la proliferación celular y/o un efecto antitumoral del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo usando varias líneas celulares de cáncer de mama humanas con mutación en PIK3CA incluyendo las células de la líneas celulares de cáncer de mama humanas MDA-MB-453 con mutación en PIK3CA que es un cáncer de mama en el que la vía PI3K está activada, y los presentes inventores encontraron que en estas varias líneas celulares de cáncer de mama humanas con mutación en PIK3CA, el efecto inhibidor de proliferación celular y/o el efecto antitumoral es débil. Por tanto, los presentes inventores han realizado adicionalmente estudios intensivos sobre estas líneas celulares de cáncer de mama humanas con mutación en PIK3CA, y han encontrado que en las líneas celulares de cáncer de mama humanas con mutación en PIK3CA en las que el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo presenta un fuerte efecto inhibidor de la proliferación celular y/o efecto antitumoral, no se expresa MCT4, y se centra en esto. Además MCT4, que es una abreviatura de transportador de monocarboxilato 4, tiene una función para transportar principalmente ácido láctico desde el interior de una célula hasta el exterior de una célula, y se expresa altamente en tejidos donde el sistema de glicólisis presenta gran actividad, tal como un músculo blanco (J Biol Chem. 2006; 281: 9030-9037).

Con el fin de aclarar que el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo presenta un fuerte efecto inhibidor de la proliferación celular y/o efecto antitumoral y una relación con expresión de MCT4 en líneas celulares, los presentes inventores también han investigado el efecto inhibidor de proliferación celular y/o el efecto antitumoral del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo sobre líneas celulares de cáncer de mama humanas que no tienen ninguna mutación en PIK3CA. Como resultado, se aclaró que el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo presenta un fuerte efecto inhibidor de la proliferación celular y/o efecto antitumoral con respecto a las células de líneas celulares de cáncer de mama humanas en las que no se expresa MCT4, incluso en líneas celulares de cáncer de mama humanas que no tienen ninguna mutación en PIK3CA.

En otras palabras, el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo tiene un excelente efecto inhibidor del complejo I y el efecto de activación de AMPK, y puede usarse como agente para tratar cáncer de mama, en particular, cáncer de mama en el que no se expresa MCT4, y entre otros, cáncer de mama con mutación en PIK3CA en el que no se expresa MCT4.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle.

En la presente memoria descriptiva, "alquilo inferior" es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (en adelante, denominado C₁₋₆), y los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, y n-hexilo. En una realización, el "alquilo inferior" es alquilo C₁₋₄, y en otra realización, es metilo o etilo. En otra realización adicional, el "alquilo inferior" es metilo, y en otra realización adicional, es etilo.

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

"Halógeno-alquilo inferior" es alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más halógenos. En una realización, el "halógeno-alquilo inferior" es alquilo C₁₋₆ sustituido con de 1 a 5 halógenos, y en otra realización, es trifluorometilo o difluorometilo. En otra realización adicional, el "halógeno-alquilo inferior" es trifluorometilo, y en otra realización adicional, es difluorometilo.

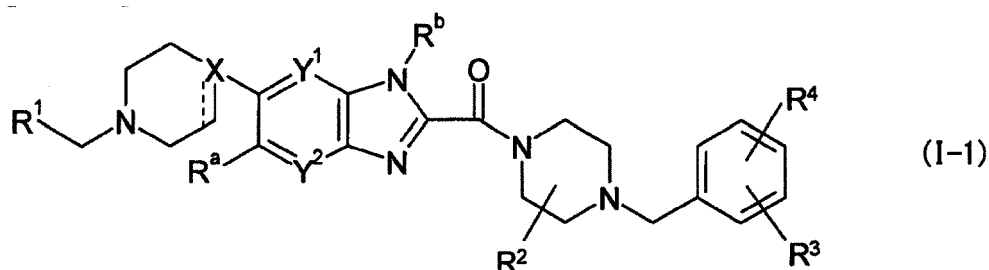
"Cicloalquilo" es un grupo de anillo de hidrocarburo saturado C₃₋₁₀, que puede tener un puente. Los ejemplos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y adamantilo. En una realización, el "cicloalquilo" es cicloalquilo C₃₋₈, en otra realización, es cicloalquilo C₃₋₆, y en otra realización adicional, es ciclopropilo.

"Arido" es un grupo de anillo de hidrocarburo aromático C₆₋₁₄ de monocíclico a tricíclico, los ejemplos del mismo incluyen fenilo y naftilo, y en otra realización, el "arilo" es fenilo.

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

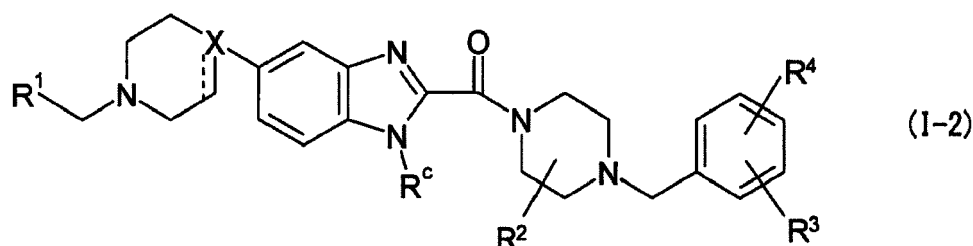
El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el caso en el que -Y- en la fórmula (I) represente un grupo de la fórmula (Y-1) se refiere a un compuesto de la fórmula (I-1) o una sal del mismo.

[Quím. 6]



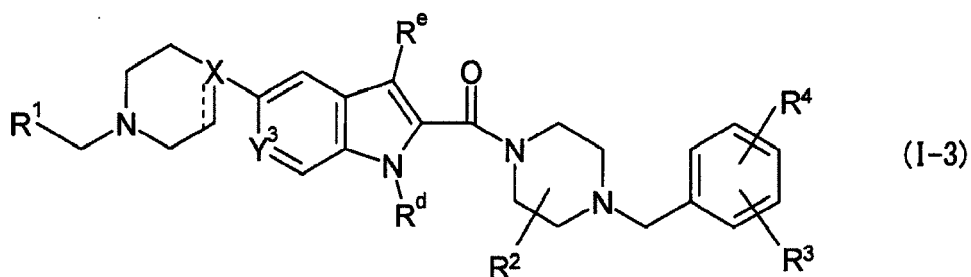
El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el caso en el que -Y- en la fórmula (I) represente un grupo de la fórmula (Y-2) se refiere a un compuesto de la fórmula (I-2) o una sal del mismo.

[Quím. 7]



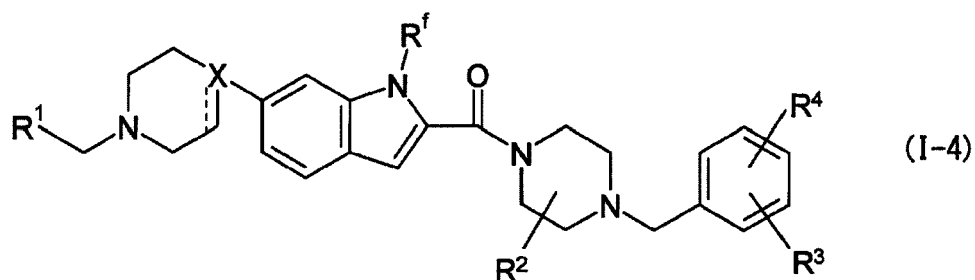
El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el caso en el que -Y- en la fórmula (I) represente un grupo de la fórmula (Y-3) se refiere a un compuesto de la fórmula (I-3) o una sal del mismo.

[Quím. 8]



El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el caso en el que -Y- en la fórmula (I) represente un grupo de la fórmula (Y-4) se refiere a un compuesto de la fórmula (I-4) o una sal del mismo.

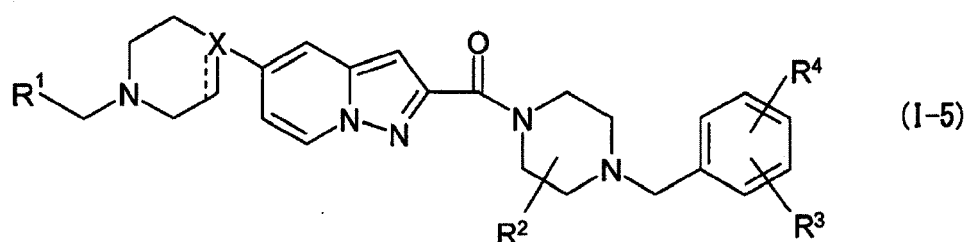
[Quím. 9]



El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el caso en el que -Y- en la fórmula (I) represente un grupo de la fórmula (Y-5) se refiere a un compuesto de la fórmula (I-5) o una sal del mismo.

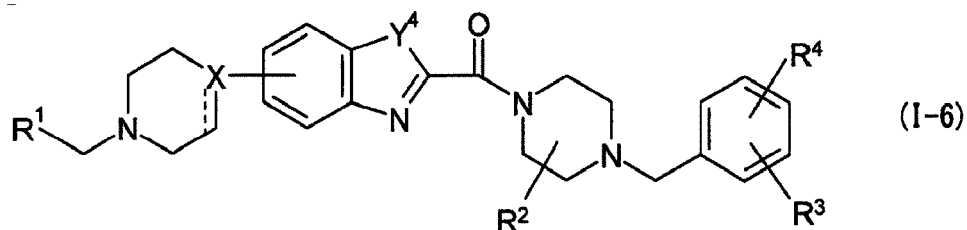
5

[Quím. 10]



El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el caso en el que -Y- en la fórmula (I) represente un grupo de la fórmula (Y-6) se refiere a un compuesto de la fórmula (I-6) o una sal del mismo.

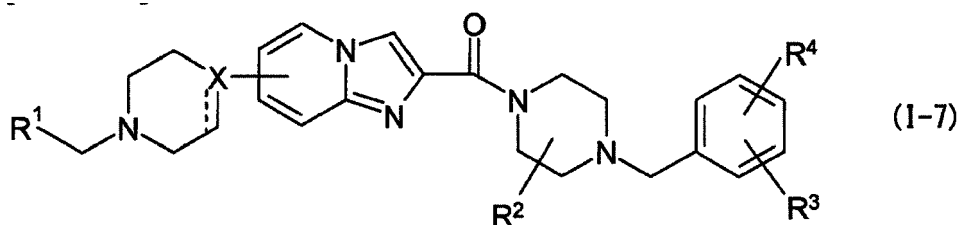
[Quím. 11]



15

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el caso en el que -Y- en la fórmula (I) represente un grupo de la fórmula (Y-7) se refiere a un compuesto de la fórmula (I-7) o una sal del mismo.

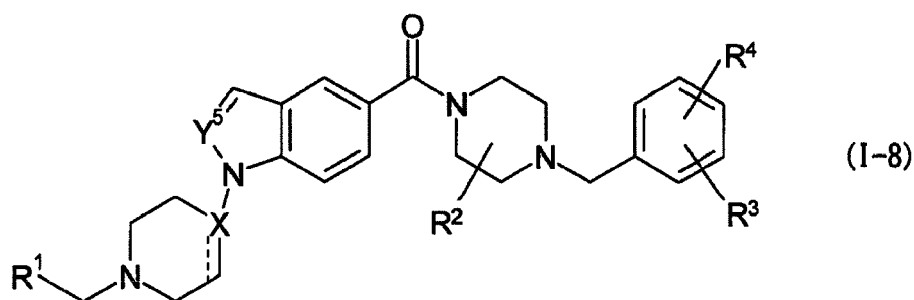
[Quím. 12]



El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el caso en el que -Y- en la fórmula (I) represente un grupo de la fórmula (Y-8) se refiere a un compuesto de la fórmula (I-8) o una sal del mismo.

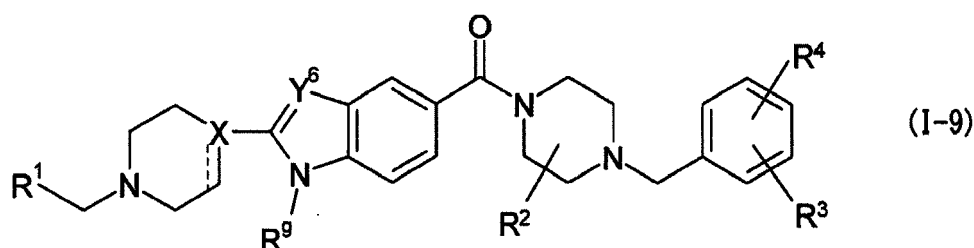
25

[Quím. 13]



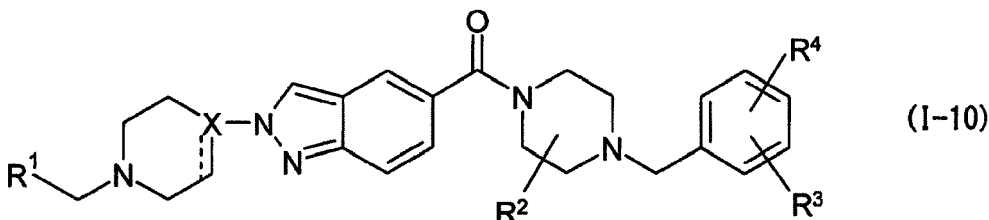
El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el caso en el que -Y- en la fórmula (I) represente un grupo de la fórmula (Y-9) se refiere a un compuesto de la fórmula (I-9) o una sal del mismo.

[Quím. 14]



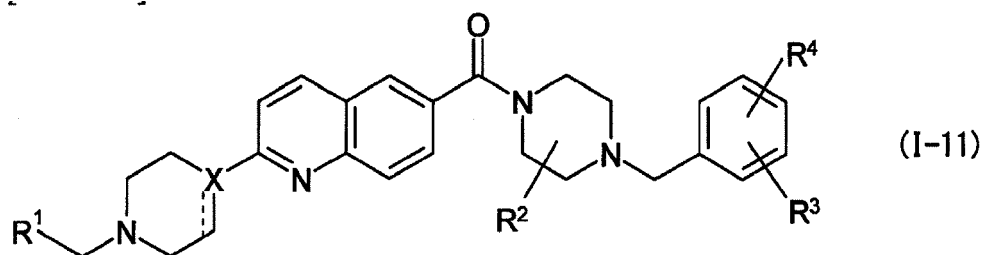
El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el caso en el que -Y- en la fórmula (I) represente un grupo de la fórmula (Y-10) se refiere a un compuesto de la fórmula (I-10) o una sal del mismo.

[Quím. 15]



El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en el caso en el que -Y- en la fórmula (I) represente un grupo de la fórmula (Y-11) se refiere a un compuesto de la fórmula (I-11) o una sal del mismo.

[Quím. 16]



En la presente memoria descriptiva, "puede estar sustituido" significa que un compuesto no tiene ningún sustituyente, o tiene de 1 a 5 sustituyentes. Además, en el caso de tener una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí. Además, las células en las que "no se expresa MCT4" significa células que tienen el mismo nivel de expresión de MCT4 que células MDA-MB-453, células BT-474 o células OCUB-M usadas en el ejemplo de prueba 6, o células HCC1500, células ZR-75-30, o células HCC2218 usadas en el ejemplo de prueba 7 mediante métodos tales como un método de detección de genes (por ejemplo, FISH (método de hibridación *in situ* fluorescente), PCR (método de reacción en cadena de la polimerasa), y similares), un método de detección de ARN mensajero (por ejemplo, RT-PCR (PCR de transcriptasa inversa), ISH (método de hibridación *in situ*), y similares), y un método de detección de proteínas (por ejemplo, IHC (método de inmunohistoquímica), un método de inmunotransferencia de tipo Western, y similares), y similares.

A continuación se muestran realizaciones del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo.

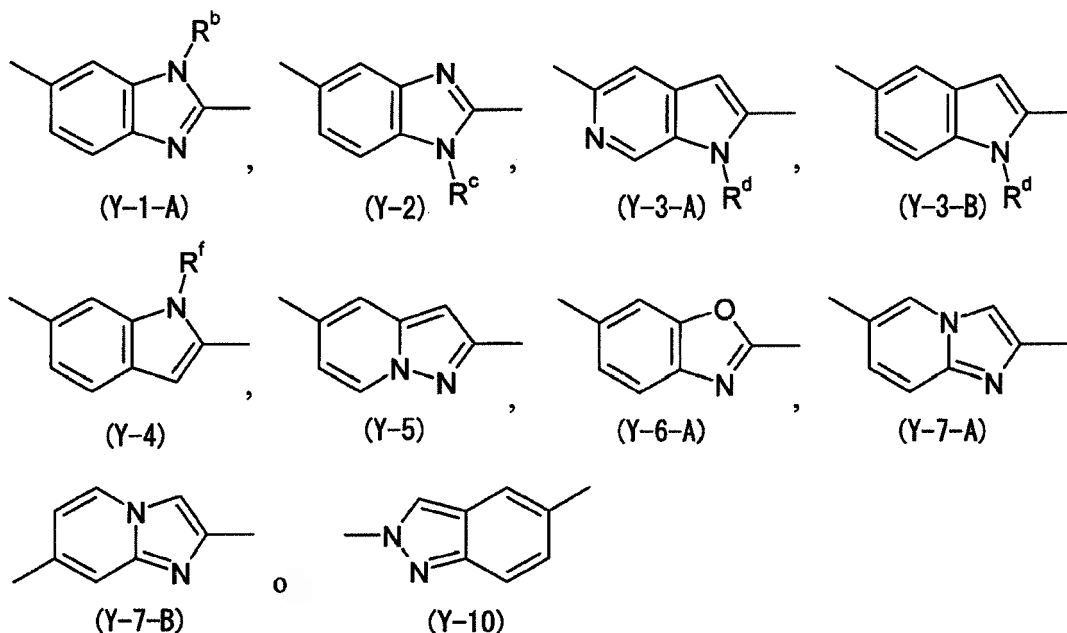
(1) Un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en alquilo inferior y -O-alquilo inferior. En otra realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es fenilo, piridilo, pirazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en alquilo inferior y -O-alquilo inferior. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es fenilo, piridilo, pirazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxilo y etoxilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es piridilo, pirazinilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxilo y etoxilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es piridilo que puede estar sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxilo y etoxilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es pirazinilo que puede estar sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxilo y etoxilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es piridilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxilo y etoxilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es piridilo que está sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxilo y etoxilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es pirazinilo que está sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxilo y etoxilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es piridilo que está sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, metoxilo y etoxilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es pirazinilo que está sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, metoxilo y etoxilo.

(2) Un compuesto o una sal del mismo en el que X es CH o N. En otra realización, un compuesto o una sal del mismo en el que X es CH. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que X es N. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que X es C.

(3) Un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-1), (Y-2), (Y-3), (Y-4), (Y-5), (Y-6), (Y-7) o (Y-10). En otra realización, un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-1), (Y-2), (Y-3), (Y-4) o (Y-7). En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-1), (Y-3), (Y-4) o (Y-7). En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-1), (Y-3) o (Y-4). En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-1). En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-3). En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-4). En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-7). Como realizaciones del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo distintas de las descritas anteriormente, también puede ponerse como ejemplo un compuesto o una sal del mismo que es uno cualquiera de los siguientes (a) a (i).

(a) Un compuesto o una sal del mismo en el que Y es

[Quím. 17]



(b) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (a), R^b es H o metilo, R^c es metilo, R^d es metilo y R^f es metilo.

(c) Un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-1-A), (Y-2), (Y-3-B), (Y-4) o (Y-7-B).

(d) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (c), R^b es H o metilo, R^c es metilo, R^d es metilo y R^f es metilo.

(e) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (c), R^b es H, R^c es metilo, R^d es metilo y R^f es metilo.

(f) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (c), R^b es metilo, R^c es metilo, R^d es metilo y R^f es metilo.

(g) Un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-1-A), (Y-3-B), (Y-4) o (Y-7-B).

(h) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (g), R^b es H o metilo, R^d es metilo y R^f es metilo.

(i) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (g), R^b es H, R^d es metilo y R^f es metilo.

(j) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (g), R^b es metilo, R^d es metilo y R^f es metilo.

(k) Un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-1-A), (Y-3-B) o (Y-4).

(l) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (k), R^b es H o metilo, R^d es metilo y R^f es metilo.

(m) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (k), R^b es H, R^d es metilo y R^f es metilo.

(n) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (k), R^b es metilo, R^a es metilo y R^f es metilo.

(o) Un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-1-A).

(p) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (o), R^b es H o metilo.

- (q) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (o), R^b es H.
- (r) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (o), R^b es metilo.
- 5 (s) Un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-3-B).
- (t) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (s), R^d es metilo.
- (u) Un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-4).
- 10 (v) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (u), R^f es metilo.
- (w) Un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-7-B).
- 15 (4) Un compuesto o una sal del mismo en el que R^2 es H.
- (5) Un compuesto o una sal del mismo en el que R^3 es H o halógeno. En otra realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R^3 es H. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^3 es halógeno. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^3 es H o F. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^3 es F. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^3 es H o 2-F (además, un compuesto en el que R^3 es 2-F se refiere a un compuesto que tiene F en la posición 2 de un grupo fenilo al que R^3 está unido). En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^3 es 2-F.
- 20 (6) Un compuesto o una sal del mismo en el que R^4 es halógeno-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, o -CN. En otra realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R^4 es halógeno-alquilo inferior. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^4 es -O-alquilo inferior. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^4 es -CN. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^4 es trifluorometilo, difluorometilo, metoxilo, o -CN. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^4 es trifluorometilo, metoxilo, o -CN. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^4 es trifluorometilo o -CN. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^4 es 4-trifluorometilo, 4-metoxilo, o 4-CN. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^4 es 4-trifluorometilo o 4-CN. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^4 es 4-CN. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^4 es 4-trifluorometilo.
- 30 (7) Un compuesto o una sal del mismo en el que R^3 es H o halógeno, R^4 es halógeno-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, o -CN, o R^3 y R^4 forman 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol uniéndose junto con el anillo de benceno al que R^3 y R^4 están unidos. En otra realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R^3 es H o F, R^4 es trifluorometilo, metoxilo, o -CN, o R^3 y R^4 forman 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol uniéndose junto con el anillo de benceno al que R^3 y R^4 están unidos. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^3 es H o 2-F, R^4 es 4-trifluorometilo, 4-metoxilo, o 4-CN, o R^3 y R^4 forman 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol uniéndose junto con el anillo de benceno al que R^3 y R^4 están unidos. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^3 es H o 2-F, y R^4 es 4-trifluorometilo o 4-CN. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^3 es H o 2-F, y R^4 es 4-trifluorometilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^3 es H, y R^4 es 4-trifluorometilo o 4-CN. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^3 es H, y R^4 es 4-trifluorometilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^3 es H, y R^4 es 4-CN.
- 40 (8) El compuesto o sales del mismo en el que se combinan dos o más realizaciones arbitrarias que no son contradictorias de entre cualquiera de las realizaciones de cada grupo descrito en (1) a (7).
- Como combinación específica descrita en (8), pueden ponerse como ejemplo las siguientes realizaciones.
- 55 (9) Un compuesto o una sal del mismo en el que R^2 es H, y X es CH.
- (10) Un compuesto o una sal del mismo descrito en (9) en el que Y es (Y-1), (Y-2), (Y-3), (Y-4), (Y-5), (Y-6), (Y-7) o (Y-10).
- 60 (11) Un compuesto o una sal del mismo descrito en (9) en el que Y es (Y-1-A), (Y-2), (Y-3-A), (Y-3-B), (Y-4), (Y-5), (Y-6-A), (Y-7-A), (Y-7-B) o (Y-10).
- (12) Un compuesto o una sal del mismo descrito en (11) en el que R^b es H o metilo, R^c es metilo, R^d es metilo y R^f es metilo.
- 65 (13) Un compuesto o una sal del mismo descrito en (12) en el que R^3 es H o halógeno, R^4 es halógeno-alquilo

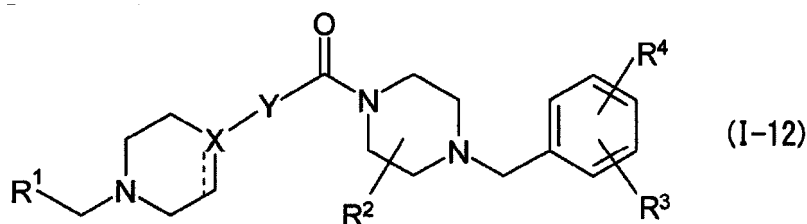
inferior, -O-alquilo inferior, o -CN, o R^3 y R^4 forman 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol uniéndose junto con el anillo de benceno al que R^3 y R^4 están unidos.

(14) Un compuesto o una sal del mismo descrito en (13) en el que R^1 es fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en alquilo inferior y -O-alquilo inferior.

Además, cada compuesto de las fórmulas (I-1) a (I-11) o sal del mismo es otra realización del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo.

Además, otra realización del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo es un compuesto de la siguiente fórmula (I-12) o una sal del mismo.

[Quím. 18]



(En la fórmula, R^1 es arilo o heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en alquilo inferior, -O-alquilo inferior, y cicloalquilo;

X es CH, N o C;

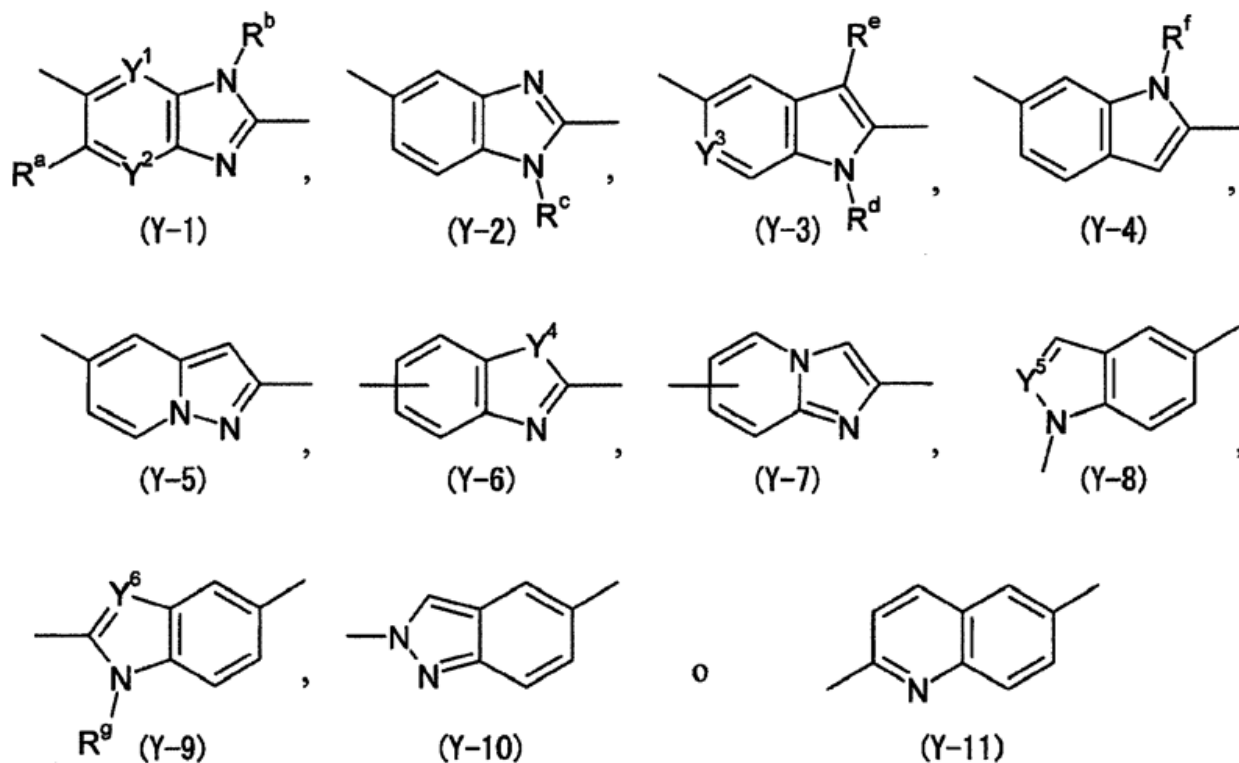
[Quím. 19]



es i) un enlace sencillo en el caso en el que X es CH o N y ii) un doble enlace en el caso en el que X es C;

Y es un grupo cíclico descrito a continuación,

[Quím. 20]



en este caso,

5 Y^1 es CR^h o N,

Y^2 es CR^i o N,

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

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

R^b es H o alquilo inferior,

15 R^c es alquilo inferior,

Y^3 es CH o N,

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

20 R^f es H o alquilo inferior,

Y^4 es O o S,

25 Y^5 es CH o N,

Y^6 es CH o N,

R^g es H o alquilo inferior;

30 R^2 es H o alquilo inferior; y

R^3 y R^4 que son iguales o diferentes entre sí son H, halógeno, halógeno-alquilo inferior, o -CN, o R^3 y R^4 pueden formar 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol uniéndose junto con el anillo de benceno al que R^3 y R^4 están unidos.)

35 A continuación se muestran realizaciones de un compuesto de la fórmula (I-12) o una sal del mismo.

(1) Un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es fenilo, piridilo, pirazinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales

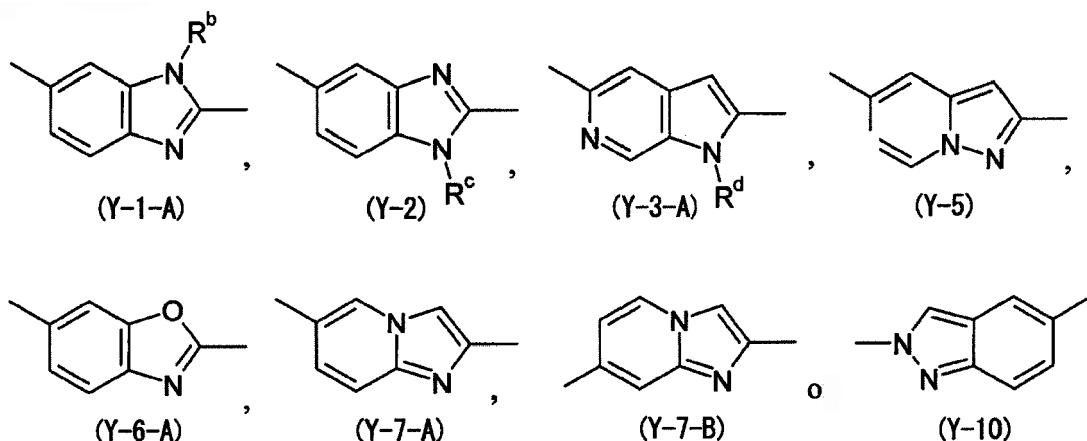
puede estar sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en alquilo inferior y -O-alquilo inferior. En otra realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es fenilo, piridilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en alquilo inferior y -O-alquilo inferior. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es fenilo, piridilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, metoxilo y etoxilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es piridilo o pirazinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, metoxilo y etoxilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es piridilo que puede estar sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, metoxilo y etoxilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es pirazinilo que puede estar sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, metoxilo y etoxilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es piridilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, metoxilo y etoxilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es piridilo que está sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, metoxilo y etoxilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es pirazinilo que está sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo y metoxilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R^1 es pirazinilo que está sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo y metoxilo.

(2) Un compuesto o una sal del mismo en el que X es CH o N. En otra realización, un compuesto o una sal del mismo en el que X es CH. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que X es N. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que X es C.

(3) Un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-1), (Y-2), (Y-3), (Y-5), (Y-6), (Y-7) o (Y-10). En otra realización, un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-1) o (Y-7). En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-1). En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-7). Como realizaciones del compuesto de la fórmula (I) o una sal distintas de las descritas anteriormente, también puede ponerse como ejemplo un compuesto o una sal del mismo que es uno cualquiera de los siguientes (a) a (i).

(a) Un compuesto o una sal del mismo en el que Y es

[Quím. 21]



(b) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (a), R^b es H o metilo, R^c es metilo y R^d es metilo.

(c) Un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-1-A) o (Y-7-B).

(d) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (c), R^b es H.

(e) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (c), R^b es metilo.

(f) Un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-1-A).

(g) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (f), R^b es H.

(h) Un compuesto o una sal del mismo en el que en el punto descrito anteriormente (f), R^b es metilo.

(i) Un compuesto o una sal del mismo en el que Y es (Y-7-B).

5 (4) Un compuesto o una sal del mismo en el que R² es H.

(5) Un compuesto o una sal del mismo en el que R³ es H o halógeno. En otra realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R³ es H. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R³ es halógeno. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R³ es H o F. En otra realización
10 adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R³ es F. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R³ es H o 2-F (además, un compuesto en el que R³ es 2-F se refiere a un compuesto que tiene F en la posición 2 de un grupo fenilo al que R³ está unido). En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R³ es 2-F.

15 (6) Un compuesto o una sal del mismo en el que R⁴ es halógeno-alquilo inferior o -CN. En otra realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R⁴ es halógeno-alquilo inferior. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R⁴ es -CN. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R⁴ es trifluorometilo, difluorometilo, o -CN. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R⁴ es trifluorometilo o -CN. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el
20 que R⁴ es trifluorometilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R⁴ es 4-trifluorometilo o 4-CN. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R⁴ es 4-CN. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R⁴ es 4-trifluorometilo.

25 (7) Un compuesto o una sal del mismo en el que R³ es H o halógeno, R⁴ es halógeno-alquilo inferior o -CN, o R³ y R⁴ forman 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol uniéndose junto con el anillo de benceno al que R³ y R⁴ están unidos. En otra realización, un compuesto o una sal del mismo en el que R³ es H o F, R⁴ es trifluorometilo o -CN, o R³ y R⁴ forman 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol uniéndose junto con el anillo de benceno al que R³ y R⁴ están unidos. En otra
30 realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R³ es H o 2-F, R⁴ es 4-trifluorometilo o 4-CN, o R³ y R⁴ forman 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol uniéndose junto con el anillo de benceno al que R³ y R⁴ están unidos. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R³ es H o 2-F, y R⁴ es 4-trifluorometilo o 4-CN. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R³ es H o 2-F, y R⁴ es 4-trifluorometilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R³ es H, y R⁴ es 4-trifluorometilo. En otra realización adicional, un compuesto o una sal del mismo en el que R³ es H, y R⁴ es 4-CN.

35 (8) El compuesto o sales del mismo en el que se combinan dos o más realizaciones arbitrarias que no son contradictorias de entre cualquiera de las realizaciones de cada grupo descrito en (1) a (7).

Como combinación específica descrita en (8), pueden ponerse como ejemplo las siguientes realizaciones.

40 (9) Un compuesto o una sal del mismo en el que R² es H, y X es CH.

(10) Un compuesto o una sal del mismo descrito en (9) en el que Y es (Y-1), (Y-2), (Y-3), (Y-5), (Y-6), (Y-7) o (Y-10).

45 (11) Un compuesto o una sal del mismo descrito en (10) en el que Y es (Y-1-A), (Y-2), (Y-3-A), (Y-5), (Y-6-A), (Y-7-A), (Y-7-B) o (Y-10).

(12) Un compuesto o una sal del mismo descrito en (11) en el que R^b es H o metilo, R^c es metilo y R^d es metilo.

50 (13) Un compuesto o una sal del mismo descrito en (12) en el que R³ es H o halógeno, R⁴ es halógeno-alquilo inferior o -CN, o R³ y R⁴ forman 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol uniéndose junto con el anillo de benceno al que R³ y R⁴ están unidos.

55 (14) Un compuesto o una sal del mismo descrito en (13) en el que R¹ es fenilo, piridilo, pirazinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en alquilo inferior y -O-alquilo inferior.

Como compuestos específicos incluidos en la presente invención, en una realización, puede ponerse como ejemplo el <Compuesto de grupo de compuestos G1> o una sal del mismo. En otra realización, puede ponerse como
60 ejemplo el <Compuesto de grupo de compuestos G2> o una sal del mismo.

<Compuesto de grupo de compuestos G1>:

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

65 (5-{1-[(5-metoxipirazin-2-il)metil]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona,

(6-{1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona,
(7-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}imidazo[1,2-a]piridin-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona,

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

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

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

{6-[1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il]-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona,

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

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

4-({4-[(6-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}metil)benzonitrilo,

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

{4-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]piperazin-1-il}(6-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il)metanona,

{4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}(6-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il)metanona,

(5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-1-metil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona,

(5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}pirazolo[1,5-a]piridin-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona,

(5-{1-[(5-metoxipirazin-2-il)metil]piperidin-4-il}pirazolo[1,5-a]piridin-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona,

(2-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-2H-indazol-5-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona, y

(2-{1-[(5-etoxipirazin-2-il)metil]piperidin-4-il}-2H-indazol-5-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona.

<Compuesto de grupo de compuestos G2>:

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

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

(6-{1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona,
(7-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}imidazo[1,2-a]piridin-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona,

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

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

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

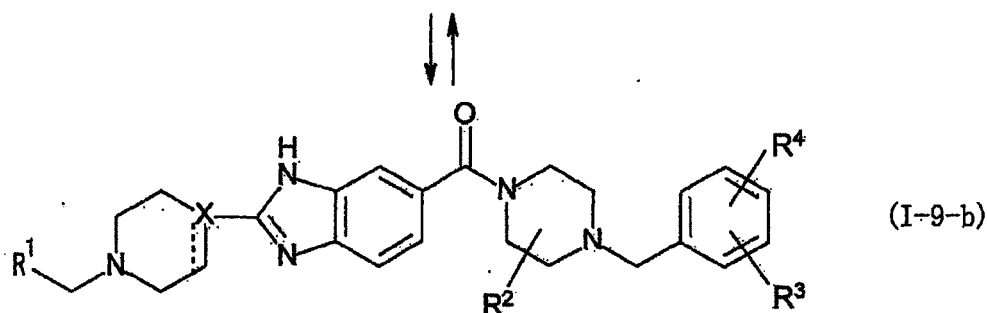
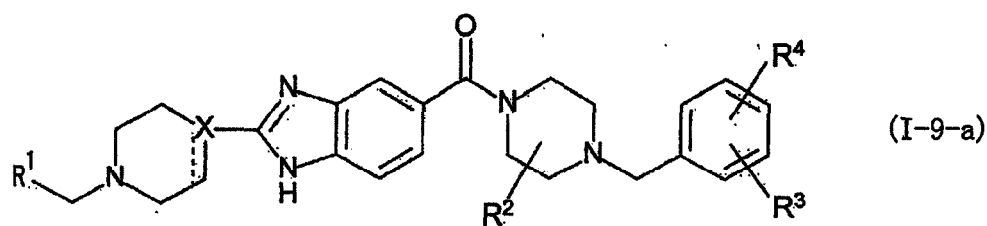
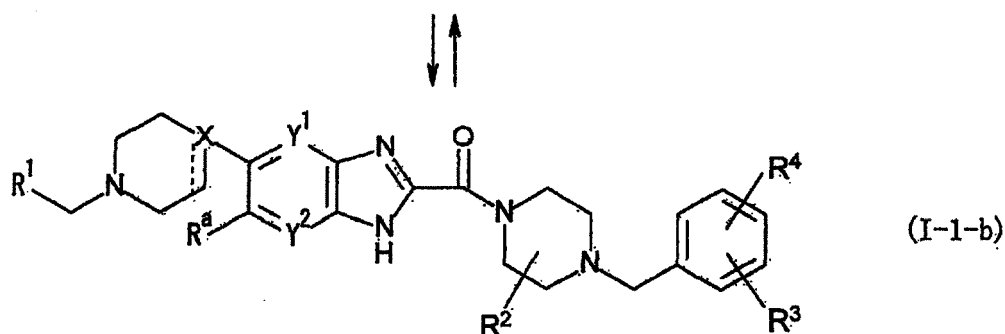
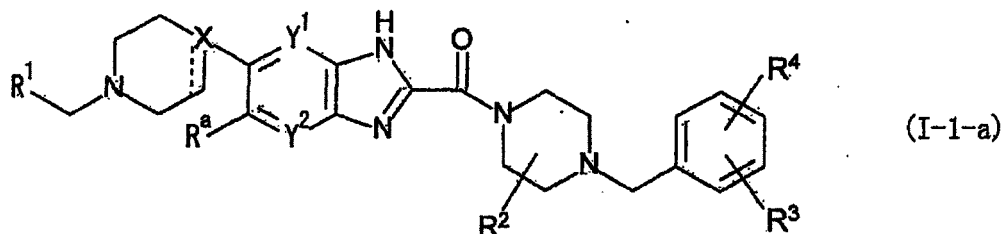
En el compuesto de la fórmula (I), pueden estar presentes tautómeros o isómeros geométricos según los tipos de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de la fórmula (I) se describe como sólo una forma de isómeros, sin embargo la presente invención también incluye otros isómeros de los mismos, y también incluye isómeros separados o una mezcla de los mismos.

Específicamente, en el caso en el que en la fórmula (I-1), R^b es H, y en el caso en el que en la fórmula (I-9), Y⁶ es N y R⁹ es H, pueden estar presentes tautómeros tal como se muestra en la siguiente fórmula. En la presente memoria

descriptiva, uno cualquiera de los tautómeros se describe por razones de conveniencia, sin embargo la presente invención también incluye otros tautómeros de los mismos.

[Quím. 22]

5



Además, el compuesto de la fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos o asimetría axial, y pueden estar presentes isómeros ópticos basándose en esto. La presente invención también incluye isómeros ópticos separados del compuesto de la fórmula (I) o una mezcla de los mismos.

Además, la presente invención también incluye un profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto representado por la fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que puede convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, o similar mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas. Como grupo que forma el profármaco, se ponen como ejemplo grupos descritos en Prog. Med., 5,2157-2161 (1985), y "Development of Pharmaceutical Products" (Hirokawa Publishing Company), 1990, vol. 7, Molecular Design págs. 163-198.

Además, una sal del compuesto de la fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I), y puede formarse una sal de adición de ácido o una sal con una base según los tipos de sustituyentes. Específicamente, se ponen como ejemplo sales de adición de ácido de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido ditoluoil-tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-

toluenosulfónico (ácido tósico), ácido aspártico y ácido glutámico, sales de bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio, bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina y ornitina, sales de diversos aminoácidos y derivados de aminoácidos tales como acetil-leucina y similares, y sal de amonio.

Además, la presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos del compuesto de la fórmula (I) y una sal del mismo, y sustancias de polimorfismo cristalino. Además, la presente invención también incluye compuestos marcados con diversos isótopos radiactivos o no radiactivos.

(Método de preparación)

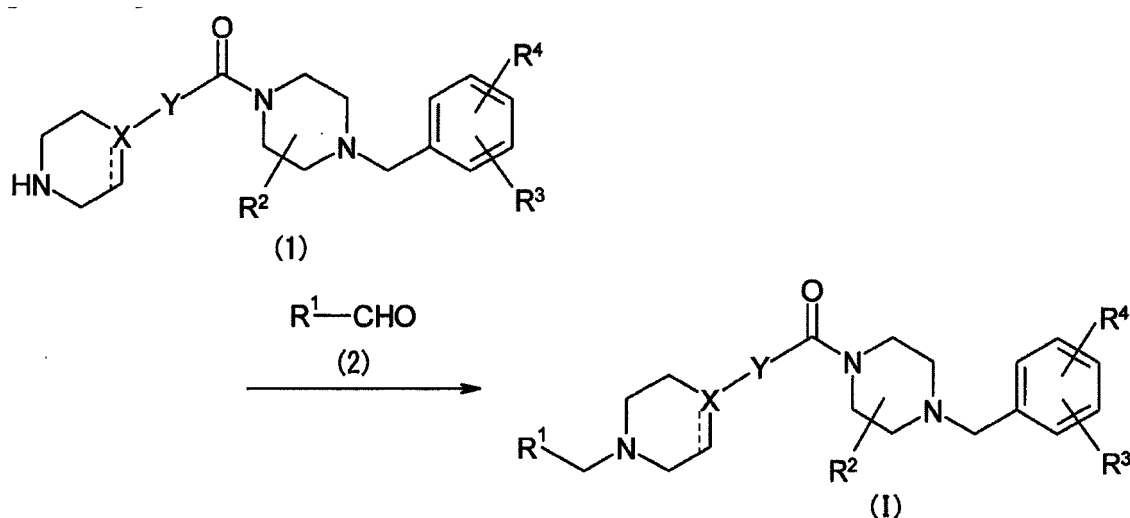
El compuesto de la fórmula (I) y una sal del mismo pueden prepararse aplicando diversos métodos de síntesis conocidos usando las características basándose en la estructura básica del mismo o los tipos de sustituyentes. En ese momento, puede ser eficaz en una tecnología de preparación en la que el grupo funcional se sustituya con un grupo protector adecuado (grupo que puede convertirse fácilmente en un grupo funcional) en la fase desde un material de partida hasta un producto intermedio según los tipos de grupos funcionales. Como un grupo protector de este tipo, pueden ponerse como ejemplo los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)" escrito por P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y estos pueden seleccionarse y usarse adecuadamente según las condiciones de reacción. En un método de este tipo, en primer lugar, se introduce el grupo protector, se lleva a cabo una reacción, y se retira el grupo protector, si es necesario. Al hacer esto, es posible obtener un compuesto deseado.

Además, el profármaco del compuesto de la fórmula (I) puede prepararse llevando a cabo adicionalmente la reacción introduciendo un grupo específico en la fase desde un material de partida hasta un producto intermedio de la misma manera que el grupo protector descrito anteriormente, o usando el compuesto obtenido de la fórmula (I). La reacción puede llevarse a cabo aplicando métodos conocidos en la técnica relacionada tal como esterificación, amidación o deshidratación generales.

A continuación en el presente documento, se describirán métodos de preparación representativos del compuesto de la fórmula (I). Cada procedimiento de preparación también puede llevarse a cabo con referencia a las referencias descritas en la descripción. Además, el método de preparación de la presente invención no se limita a los ejemplos descritos a continuación.

(Primer método de preparación)

[Quím. 23]



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

En esta reacción, el compuesto (1) y el compuesto (2) se usan en cantidades equivalentes, o bien cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, y se agita la mezcla de los mismos en un intervalo desde -45 °C hasta calentamiento a reflujo, preferiblemente a una temperatura desde 0 °C hasta temperatura ambiente, habitualmente durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de un agente reductor. Los ejemplos del disolvente usado en esta reacción, que no están particularmente limitados, incluyen alcoholes tales como metanol y etanol, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano (THF), dioxano y dimetoxietano, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos

del agente reductor incluyen cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio y borohidruro de sodio. La reacción puede llevarse a cabo preferiblemente en presencia de un agente deshidratante tal como tamices moleculares, o un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico, y complejo de isopropóxido de titanio (IV).

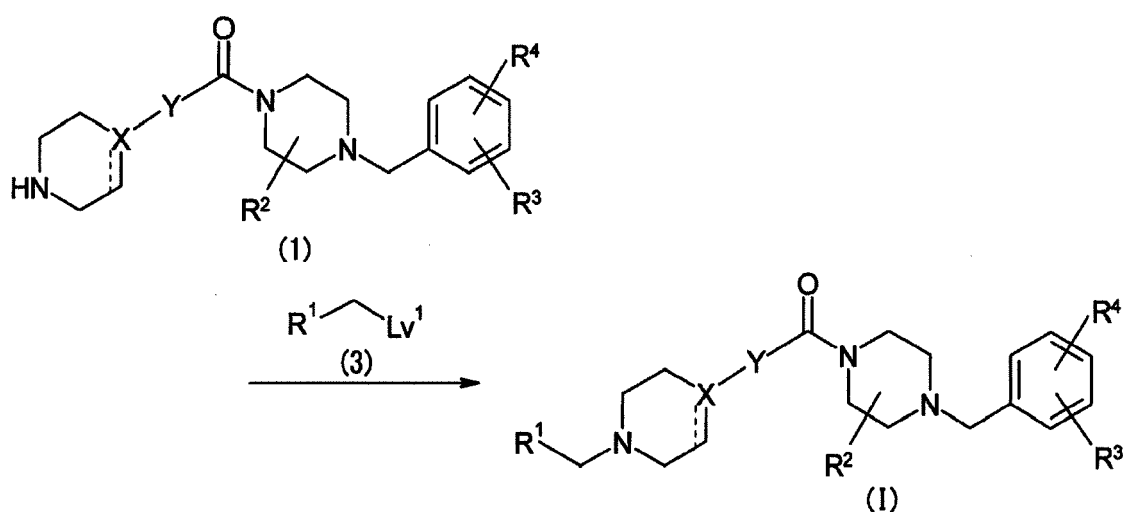
5 [Bibliografía]

"Comprehensive Organic Functional Group Transformations II" escrito por A. R. Katritzky y R. J. K. Taylor, 2ª edición, Elsevier Pergamon, 2005

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

(Método de preparación 2)

15 [Quím. 24]



(En la fórmula, Lv^1 representa un grupo saliente.)

20 El compuesto de la fórmula (I) puede obtenerse mediante la reacción de un compuesto (1) y un compuesto (3). Los ejemplos del grupo saliente de Lv^1 incluyen halógeno, un grupo metanosulfoniloxilo y un grupo p-toluenosulfoniloxilo.

25 En esta reacción, el compuesto (1) y el compuesto (3) se usan en cantidades equivalentes, o bien cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, y se agita la mezcla de los mismos en un intervalo desde enfriamiento hasta calentamiento a reflujo, preferiblemente a una temperatura desde 0 °C hasta 80 °C, habitualmente durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte para la reacción o en ausencia de un disolvente. Los ejemplos del disolvente usado en esta reacción, que no están particularmente limitados, incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano (THF), dioxano y dimetoxietano, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, y una mezcla de los mismos. En algunos casos, resulta ventajoso para un progreso homogéneo de la reacción, llevar a cabo la reacción en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y N-metilmorfolina, o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de potasio.

35 [Bibliografía]

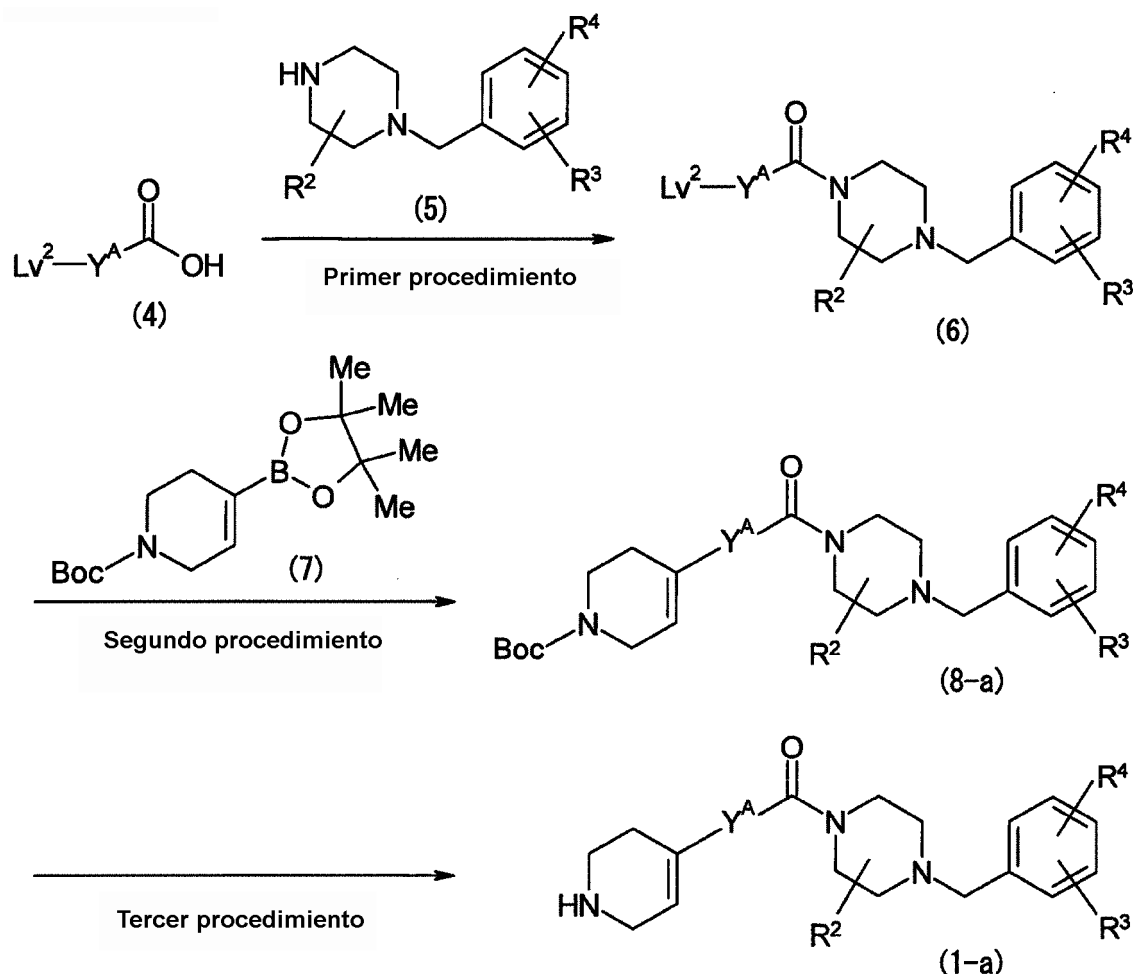
"Organic Functional Group Preparations" escrito por S. R. Sandler y W. Karo, 2ª edición, vol. 1, Academic Press Inc., 1991

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

45 En los métodos de preparación anteriores, puede prepararse un compuesto de partida usando, por ejemplo, los métodos a continuación, los métodos descritos en los ejemplos de preparación descritos a continuación, métodos conocidos, o métodos modificados de los mismos.

(Síntesis de material de partida 1-1)

[Quím. 25]



- 5 (En la fórmula, Y^A se refiere a un grupo cuyo átomo de C que constituye un anillo en Y en el compuesto de la fórmula (I) está unido a X, Lv^2 se refiere a un grupo saliente que está unido a un átomo de C que constituye un anillo de Y^A , Me se refiere a metilo, y Boc se refiere a terc-butoxicarbonilo. En adelante se aplicará lo mismo).

10 El método de preparación es un método en el que X está unido a un átomo de C que constituye un anillo en Y en un compuesto de partida (1) en el primer método de preparación y el segundo método de preparación, y se prepara un compuesto (1-a) cuya X es C. En este caso, los ejemplos del grupo saliente de Lv^2 incluyen grupos halógeno, metanosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo y trifluorometanosulfoniloxilo.

15 (Primer procedimiento)

Este procedimiento es un procedimiento en el que se obtiene un compuesto (6) sometiendo un compuesto (4) y un compuesto (5) a una reacción de amidación.

20 En esta reacción, el compuesto (4) y el compuesto (5) se usan en cantidades equivalentes, o bien cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, y se agita la mezcla de los mismos en un intervalo desde enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente a una temperatura desde -20°C hasta 60°C , habitualmente durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte para la reacción, en presencia de un agente de condensación. Los ejemplos del disolvente usado en esta reacción, que no están particularmente limitados, incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano (THF), dioxano, dimetoxietano, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo o agua, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del agente de condensación incluyen N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida o un clorhidrato de la misma, dicitlohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, azida de difenilfosforilo, oxiclورو de fósforo, y el agente de condensación no se limita a los mismos. Puede ser preferible para la reacción usar un aditivo (por ejemplo, 1H-benzotriazol-1-ol) en algunos casos. En algunos casos, es ventajoso para un avance homogéneo de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y N-metilmorfolina, o bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de potasio.

Además, también es posible usar un método en el que se convierte ácido carboxílico (4) en un derivado reactivo del mismo y luego se hace reaccionar con amina (5). Los ejemplos del derivado reactivo de ácido carboxílico incluyen haluros de ácido obtenidos mediante una reacción con un agente de halogenación tal como oxiclورو de fósforo y cloruro de tionilo, y anhídridos de ácido mezclados obtenidos mediante una reacción con cloroformiato de isobutilo, y ésteres activos obtenidos mediante condensación con 1H-benzotriazol-1-ol. La reacción de estos derivados reactivos con el compuesto (5) puede llevarse a cabo en un intervalo desde enfriamiento hasta calentamiento, y preferiblemente desde -20 °C hasta 60 °C, en un disolvente que es inerte para la reacción tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos y éteres, y en algunos casos, es ventajoso para un avance homogéneo de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y N-metilmorfolina.

[Bibliografía]

“Organic Functional Group Preparations” escrito por S. R. Sandler y W. Karo, 2ª edición, vol. 1, Academic Press Inc., 1991

“Courses in Experimental Chemistry” (5ª edición) editado por The Chemical Society of Japan, vol. 16 (2005) (Maruzen Co., Ltd.)

(Segundo procedimiento)

Este procedimiento es un procedimiento en el que se obtiene un compuesto (8-a) sometiendo un compuesto (6) y un compuesto (7) a una reacción de acoplamiento.

En esta reacción, los compuestos (6) y (7) se usan en cantidades equivalentes, o bien en una cantidad en exceso de cualquiera de ellos, y se agita la mezcla de los mismos en un intervalo desde temperatura ambiente hasta calentamiento a reflujo, habitualmente durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte para la reacción, en presencia de una base y un catalizador de paladio. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte. Los ejemplos del disolvente usado en esta reacción, que no están particularmente limitados, incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano (THF), dioxano y dimetoxietano, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y butanol, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, agua, y un disolvente mezclado de los mismos. Los ejemplos preferidos de la base incluyen bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio e hidróxido de sodio. Como catalizador de paladio, son preferibles tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio y diclorobis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio.

[Bibliografía]

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

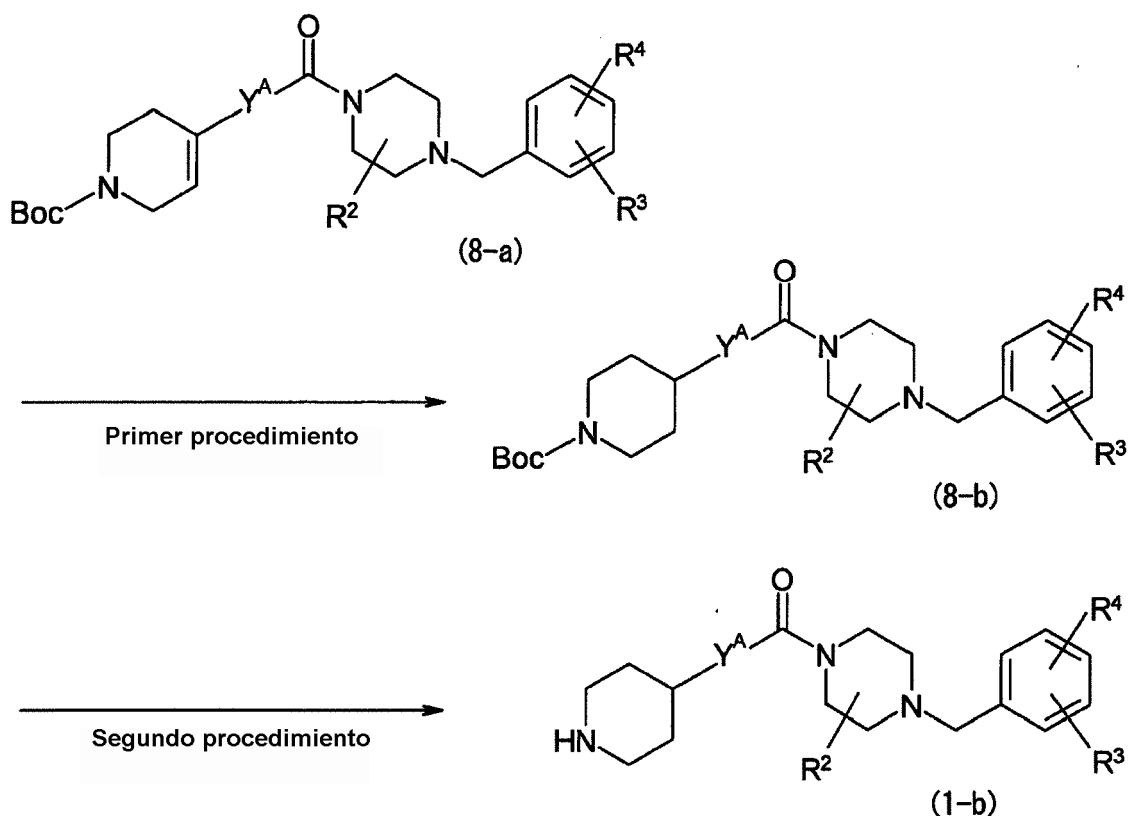
“Courses in Experimental Chemistry” (5ª edición) editado por The Chemical Society of Japan, vol. 13 (2005) (Maruzen Co., Ltd.)

(Tercer procedimiento)

Este procedimiento es un procedimiento en el que se obtiene un compuesto (1-a) sometiendo un compuesto (8-a) a una reacción de eliminación de Boc. Esta reacción, por ejemplo, puede llevarse a cabo mediante un método descrito en “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)” escrito por P. G. M. Wuts y T. W. Greene.

(Síntesis de material de partida 1-2)

[Quím. 26]



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

(Primer procedimiento)

Este procedimiento es un procedimiento en el que se obtiene un compuesto (8-b) sometiendo un compuesto (8-a) a una reacción de hidrogenación.

En esta reacción, el compuesto (8-a) se agita habitualmente desde 1 hora hasta 5 días, en un disolvente que es inerte para la reacción, en presencia de un catalizador de metal, bajo una atmósfera de hidrógeno. Esta reacción se lleva a cabo habitualmente en un intervalo desde enfriamiento hasta calentamiento, y preferiblemente a una temperatura desde temperatura ambiente hasta 60 °C. Los ejemplos del disolvente usado en esta reacción, que no están particularmente limitados, incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol, éteres tales como dietil éter, tetrahidrofurano (THF), dioxano y dimetoxietano, agua, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido, y una mezcla de los mismos. Como catalizador de metal, pueden usarse adecuadamente catalizadores de paladio tales como paladio sobre carbono, negro de paladio e hidróxido de paladio, catalizadores de platino tales como placa de platino, óxido de platino, catalizadores de níquel tales como níquel reducido y níquel Raney, catalizadores de rodio tales como cloro(trifenilfosfina)rodio, o catalizadores de hierro tales como hierro reducido. En lugar de gas hidrógeno, también pueden usarse ácido fórmico o formiato de amonio en cantidades equivalentes a una cantidad en exceso con respecto al compuesto (8-a).

[Bibliografía]

"Reductions in Organic Chemistry, 2ª edición (monografía de la ACS: 188)" escrito por M. Hudlicky, ACS, 1996

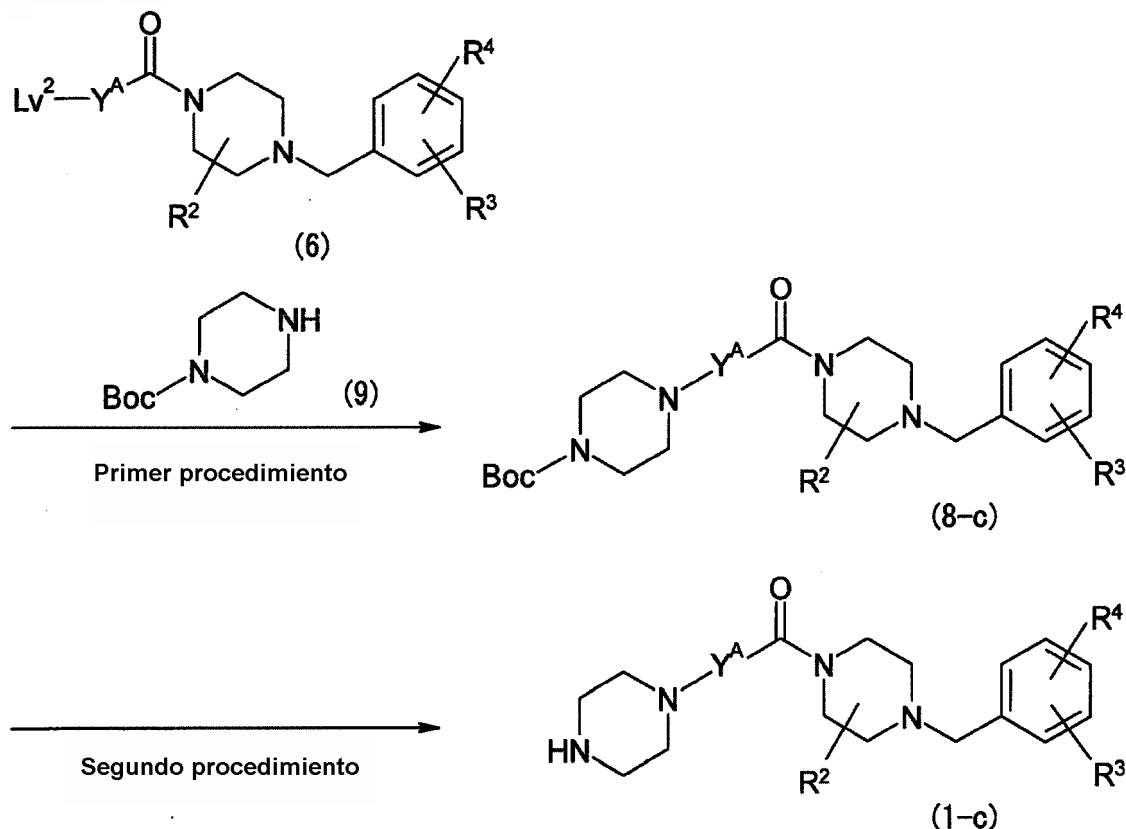
"Courses in Experimental Chemistry" (5ª edición) editado por The Chemical Society of Japan, vol. 19 (2005) (Maruzen Co., Ltd.)

(Segundo procedimiento)

Este procedimiento es un procedimiento en el que se obtiene un compuesto (1-b) sometiendo un compuesto (8-b) a una reacción de eliminación de Boc. La reacción puede llevarse a cabo según el tercer procedimiento de síntesis de material de partida 1-1.

(Síntesis de material de partida 1-3)

[Quím. 27]



5

El método de preparación es un método en el que X está unido a un átomo de C que constituye un anillo en Y en un compuesto de partida (1) en el primer método de preparación y el segundo método de preparación, y se prepara un compuesto (1-c) cuya X es N.

10

(Primer procedimiento)

Este procedimiento es un procedimiento en el que se obtiene un compuesto (8-c) llevando a cabo una reacción de sustitución o una reacción de acoplamiento con un compuesto (9) basándose en la diferencia de reactividad del compuesto (6).

15

En el caso en el que la reactividad del compuesto (6) es relativamente alta como en el caso en el que Lv^2 está unido a un átomo de C de estructura $-C=N-$ en Y^A , es posible obtener el compuesto (8-c) mediante una reacción de sustitución con el compuesto (9). Esta reacción puede llevarse a cabo de la misma manera que en el segundo método de preparación.

20

Además, en el caso en el que la reactividad del compuesto (6) es relativamente baja, es posible obtener el compuesto (8-c) mediante una reacción de acoplamiento con el compuesto (9). En esta reacción, el compuesto (6) y el compuesto (9) se usan en cantidades equivalentes, o bien cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, y se agita la mezcla de los mismos en un intervalo desde temperatura ambiente hasta calentamiento a reflujo, habitualmente durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte para la reacción o en ausencia de un disolvente, en presencia de un catalizador predeterminado. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte. Los ejemplos del disolvente usado en esta reacción, que no están particularmente limitados, incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, éteres tales como dietil éter, tetrahydrofurano (THF), dioxano y dimetoxietano, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y cloroformo, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, terc-alcohol butílico, y una mezcla de los mismos. Los ejemplos del catalizador predeterminado incluyen acetato de paladio, tris(dibencilideneacetona)dipaladio y aducto de terc-butil metil éter de clorhidrato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio. Además, en el caso de usar un catalizador de paladio, como ligando del mismo, también pueden usarse trifenilfosfina, 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfina), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, diciclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina. Además, en algunos casos, es ventajoso para un avance homogéneo

35

de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio o hidróxido de potasio, terc-butóxido de sodio o hexametildisilazida de litio. En algunos casos, es ventajoso para un avance homogéneo de la reacción calentar la mezcla de reacción mediante irradiación de microondas.

[Bibliografía]

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

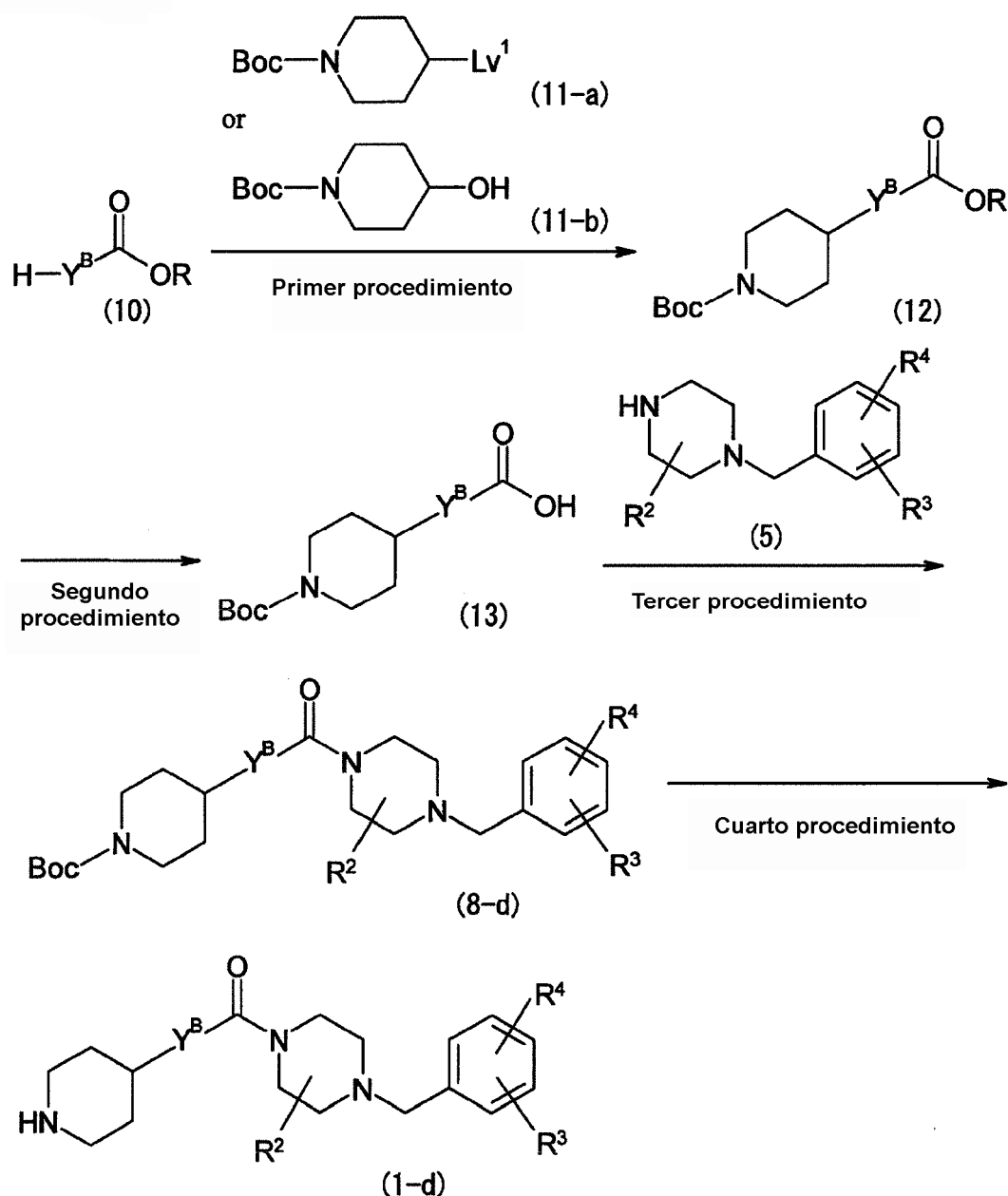
"Courses in Experimental Chemistry" (5ª edición)" editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen Co., Ltd.)

(Segundo procedimiento)

Este procedimiento es un procedimiento en el que se obtiene un compuesto (1-c) sometiendo el compuesto (8-c) a una reacción de eliminación de Boc. La reacción puede llevarse a cabo según el tercer procedimiento de síntesis de material de partida 1-1.

(Síntesis de material de partida 2)

[Quím. 28]



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

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

(Primer procedimiento)

Este procedimiento es un procedimiento en el que se obtiene un compuesto (12) mediante una reacción de alquilación de un compuesto (10) y un compuesto (11-a), o una reacción de Mitsunobu del compuesto (10) y un compuesto (11-b).

La reacción de alquilación de este procedimiento puede llevarse a cabo según el segundo método de preparación.

Además, en la reacción de Mitsunobu de este procedimiento, los compuestos (10) y (11-b) se usan en cantidades equivalentes, o bien cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, y se agita la mezcla de los mismos en un

intervalo desde temperatura ambiente hasta calentamiento a reflujo, habitualmente durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte para la reacción tal como tolueno, en presencia de fosforano de cianometiltributilo.

(Segundo procedimiento)

Este procedimiento es un procedimiento en el que se obtiene un compuesto (13) sometiendo un compuesto (12) a una reacción de hidrólisis. Esta reacción, por ejemplo, puede llevarse a cabo mediante un método descrito en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)" escrito por P. G. M. Wuts y T. W. Greene.

(Tercer procedimiento)

Este procedimiento es un procedimiento en el que se obtiene un compuesto (8-d) sometiendo un compuesto (13) y el compuesto (5) a una reacción de amidación. La reacción puede llevarse a cabo según el primer procedimiento de síntesis de material de partida 1-1.

(Cuarto procedimiento)

Este procedimiento es un procedimiento en el que se obtiene el compuesto (1-d) sometiendo el compuesto (8-d) a una reacción de eliminación de Boc. La reacción puede llevarse a cabo según el tercer procedimiento de síntesis de material de partida 1-1.

El compuesto de la fórmula (I) se aísla y se purifica como un compuesto libre, una sal del mismo, un hidrato, un solvato, o una sustancia de polimorfismo cristalino. La sal del compuesto de la fórmula (I) puede prepararse mediante una reacción de formación de sal común.

Se llevan a cabo aislamiento y purificación aplicando operaciones químicas habituales tales como extracción, cristalización fraccional, diversos tipos de cromatografía fraccionada, y similares.

Pueden prepararse diversos isómeros seleccionando un compuesto de partida adecuado, o pueden separarse usando una diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, se obtienen isómeros ópticos mediante métodos generales de resolución óptica (por ejemplo, cristalización fraccionada que conduce a una sal diastereomérica con una base o ácido ópticamente activos, o cromatografía usando una columna quiral o similares) de una mezcla racémica, y también pueden prepararse a partir de un compuesto de partida ópticamente activo adecuado.

Se confirmó la actividad farmacológica del compuesto de la fórmula (I) mediante las pruebas mostradas a continuación.

Ejemplo de prueba 1

Evaluación del efecto inhibidor del complejo I mitocondrial humano

Se extrajeron mitocondrias a partir de tumores de MDA-MB-453, y se evaluó la actividad inhibidora del complejo I del compuesto de prueba.

Se implantaron células de la línea celular de cáncer de mama humana MDA-MB-453 con mutación en PIK3CA por vía subcutánea en ratones atímicos, se extirpó un tumor de MDA-MB-453, se añadió al mismo una disolución de extracción de mitocondrias (sacarosa 0,25 M, EDTA 2 mM, Tris/HCl 10 mM pH 7,5) de 9 veces el peso de tumor y luego se llevó a cabo molienda. Se centrifugó la mezcla de reacción a 600xg y 4 °C durante 10 minutos para obtener un sobrenadante, y se centrifugó el sobrenadante a 14000xg y 4 °C durante 10 minutos, obteniendo así un sedimento. Se suspendió el sedimento en Tris/HCl 10 mM pH 7,5 de 5 veces el peso de tumor extirpado, obteniendo así una suspensión mitocondrial humana. A continuación, se añadieron 25 µl de la suspensión mitocondrial humana por 1 ml de disolución de medición de actividad del complejo I (fosfato de potasio 200 mM pH 7,6, albúmina sérica bovina (BSA) al 0,35 %, 2,6-diclorofenol-indofenol 60 µM, decilubiquinona 70 µM, antimicina 1 µM). Tras dispensarse en una placa de 96 o 384 pocillos, se añadieron un compuesto de prueba (desde 10000 nM hasta 0,3 nM) y DMSO que es un disolvente para el compuesto de prueba como control negativo de manera que la concentración final de rotenona que es un inhibidor del complejo I como control positivo se vuelve de 1 µM. Además, se añadió NADH para tener una concentración final de 0,2 mM, y se midió de antemano un cambio en la absorbancia a una longitud de onda de 600 nm usando SpectraMax (fabricado por Molecular Devices LLC) fijado a 37 °C. Se estableció el valor de señal en un tratamiento de DMSO como máximo, se estableció el valor de señal en un tratamiento de rotenona 1 mM como mínimo, se calculó una variación de señal dentro de un intervalo en el que la reacción es lineal, y se calcularon los valores de inhibición del 50 % (CI₅₀) mediante un método de regresión logística. Los resultados de algunos compuestos de la fórmula (I) se muestran en la tabla 1. Además, en la tabla, Ej indica el n.º de ejemplo (se aplicará lo mismo en adelante.).

[Tabla 1]

[Tabla 1]

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

Ejemplo de prueba 2

Evaluación del efecto de activación de AMPK

5 Midiendo la fosforilación de la 79ª serina (Ser79) de acetil-CoA carboxilasa (ACC) que es un sustrato de AMPK con Cell ELISA, se evaluó el efecto de activación de AMPK mediante el compuesto de prueba.

10 Con el fin de hacer que células MDA-MB-453 crecieran a 15.000 células por pocillo, se sembró cada 36 µl en medio L-15 de Leibovitz incluyendo suero bovino fetal al 10 % (fabricado por Life Technologies Corp.) en una placa de 384 pocillos, seguido por cultivo a 37 °C durante la noche en ausencia de CO₂. Al día siguiente, se diluyeron el compuesto de prueba y DMSO que es un disolvente para el compuesto de prueba como control negativo con un medio nuevo para conseguir una concentración de 10 veces la concentración final, y se añadió el producto

15 resultante en 4 µl a cada pocillo (el compuesto de prueba tenía 10 etapas en una concentración final de desde 10000 nM hasta 0,3 nM, la concentración final de DMSO era del 0,1 %), seguido por cultivo a 37 °C durante 2 horas en ausencia de CO₂. Tras la incubación, se añadieron 20 µl de una disolución de glioxal al 40 % (Nacalai Tesque) a cada pocillo, y luego se fijaron células dejándolas en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de eso, se retiró el sobrenadante centrifugando la placa, y luego se añadió solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía Triton X-100 al 0,1 % a cada pocillo en 20 µl, seguido por incubación a temperatura ambiente

20 durante 10 minutos. Se retiró la PBS que contenía Triton X-10 al 0,1 % mediante centrifugación durante 8 segundos a 800 rpm (todas las operaciones de retirada de disolución mediante centrifuga descritas a continuación se llevaron a cabo en las mismas condiciones), y luego se añadió una disolución de bloqueo (tampón de bloqueo ODYSSEY; fabricado por Li-COR Biosciences) a cada pocillo en 20 µl, seguido por dejar en reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se retiró la disolución de bloqueo mediante centrifugación, con la excepción de la disolución de bloqueo mediante centrifugación, y luego se añadió una disolución de bloqueo que se diluyó de tal manera que la cantidad de anticuerpo de fosforilación (fabricado por Cell Signaling Technology, Inc) de ACC Ser79 como anticuerpo primario es de 1/500 a cada pocillo en 10 µl, seguido por dejar en reposo a 4 °C durante la noche. Al día siguiente, se retiró el líquido de reacción centrifugando la placa, y luego se añadió solución salina tamponada con Tris (TBS) que contenía Tween-20 al 0,05 % (fabricada por Thermo Scientific Inc.; usada en 1x en la que se diluyó

25 Tween-20 TBS 20x con agua de intercambio iónico) a cada pocillo en 25 µl, seguido por lavado de cada pocillo mediante retirada centrífuga. Se repitió el lavado de cada pocillo durante un total de 3 veces. Tras el lavado, se añadió una disolución de bloqueo que se diluyó de tal manera que la cantidad de IgG de cabra anti-conejo IRDye 800CW (fabricada por Li-CoR Biosciences) como anticuerpo secundario es de 1/1000 a cada pocillo en 10 µl, seguido por dejar en reposo a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la reacción de anticuerpo secundario, se retiró el líquido de reacción centrifugando la placa, y luego se lavó cada pocillo tres veces con TBS que contenía Tween-20 al 0,05 % de la misma manera que después de la reacción de anticuerpo primario. Después de que se retirara la disolución de lavado, sin cambios, se secó por aire la placa a temperatura ambiente durante 3 horas o más y se midieron las señales mediante Aeries (fabricado por Li-CoR Biosciences). Se estableció el valor de señal de un tratamiento de DMSO como mínimo, se estableció el valor de señal cuando se alcanza una meseta como máximo, y se calcularon valores de activación del 50 % (CE₅₀) mediante el método de regresión logística. Los resultados de algunos compuestos de la fórmula (I) se muestran en la tabla 2.

30

35

40

[Tabla 2]

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

Ejemplo de prueba 3

Evaluación del efecto inhibidor de la proliferación celular independiente de soporte con respecto a células de la línea celular de cáncer de mama humana MDA-MB-453 con mutación en PIK3CA

Se evaluó el efecto sobre la proliferación de células cancerosas del compuesto de prueba.

La medición (método de colonias) de la proliferación celular independiente de soporte se conoce como un sistema en el que el efecto anticancerígeno del compuesto de prueba se examina. Como método para medir la proliferación celular no adhesiva sustituyendo el método de colonias, existe un método de uso de una placa no adhesiva tal como sigue.

Con el fin de hacer que células de la línea celular de cáncer de mama humana MDA-MB-453 con mutación en PIK3CA crezcan a 500 células por pocillo en una placa no adhesiva de 384 pocillos (placa Lipidure-Coat AT-384; fabricada por NOF Corporation), se sembraron 36 μ l/ pocillo en medio L-15 de Leibovitz incluyendo suero bovino fetal al 10 % (fabricado por Life technologies Corp.), seguido por cultivo a 37 °C durante la noche en presencia de CO₂. Al día siguiente, se diluyeron el compuesto de prueba (el compuesto de prueba tenía 11 etapas en una concentración final desde 10000 nM hasta 0,1 nM), y DMSO que es un disolvente para el compuesto de prueba como control negativo con el medio, y se añadieron 4 μ l a las células. Después de eso, se cultivaron las células durante 4 días a 37 °C en ausencia de CO₂, y se añadió un reactivo citométrico (ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo fabricado por Promega Corporation). Se agitó el producto resultante durante 30 minutos, y luego se llevó a cabo medición usando un aparato de medición de luminiscencia (ARVO fabricado por Perkin Elmer Inc.). Se estableció el valor medido en medio solo a una inhibición del 100 %, se estableció el valor medido del control negativo a una inhibición del 0 %, y se calculó una tasa de inhibición (%) del compuesto de prueba. Se calcularon concentraciones de inhibición del 50 % (valores de CI₅₀) mediante el método de regresión logística. Los resultados de algunos compuestos de la fórmula (I) se muestran en la tabla 3.

[Tabla 3]

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

Ejemplo de prueba 4

Evaluación del efecto antitumoral en células de la línea celular de cáncer de mama humana MDA-MB-453 con mutación en PIK3CA en un ratón que porta cáncer

Se inyectaron por vía subcutánea 3 x 10⁶ células MDA-MB-453 que se suspendieron con PBS para trasplantarse en la espalda de ratones atímicos Balb/c machos de 5 a 6 semanas de edad (proporcionados por Charles River Laboratories, Japón). 10 días tras el trasplante, se administró el compuesto de prueba. La prueba se llevó a cabo en cinco ratones respectivos del grupo de disolvente y el grupo al que se le administró el compuesto de prueba, y se administró disolución de ciclodextrina acuosa al 6 % al grupo de disolvente, y se administró una mezcla de disolución de ciclodextrina acuosa al 6 % y el compuesto de prueba (1 ó 3 mg/kg) por vía oral al grupo al que se le administró el compuesto de prueba. Se llevó a cabo la administración una vez al día durante 15 días, y se midieron el peso corporal y el tamaño de tumor aproximadamente cada dos días. Se usó la siguiente ecuación para calcular el volumen de tumor.

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

Se estableció el volumen de tumor del grupo al que se le administró el compuesto de prueba en la fecha de inicio de la administración del compuesto de prueba y el volumen de tumor en el grupo de disolvente en la fecha de administración a una inhibición del 100 % y 0 %, respectivamente, y se calculó la tasa de inhibición (%) del compuesto de prueba. Además, en el caso en el que el volumen de tumor del grupo al que se le administró el compuesto de prueba era menor que el volumen de tumor en la fecha de inicio de la administración, el volumen de tumor en la fecha de inicio de la administración del compuesto de prueba se estableció a una regresión del 0 % (es

decir, inhibición del 100 %), y se estableció el volumen de tumor 0 a una regresión del 100 %, y se calculó la tasa de regresión (%) del compuesto de prueba. Los resultados de algunos compuestos de la fórmula (I) se muestran en la tabla 4.

5 [Tabla 4]

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

Además, tal como se muestra en los siguientes ejemplos de prueba, las células de la línea celular de cáncer de mama humana MDA-MB-453 con mutación en PIK3CA en las que el efecto antitumoral se confirmó en el ejemplo de prueba 4, son líneas celulares de cáncer de mama humanas con mutación en PIK3CA en las que no se expresa MCT4.

Ejemplo de prueba 5

15 Evaluación del efecto antitumoral en varias líneas celulares de cáncer de mama humanas con mutación en PIK3CA en un ratón que porta cáncer

De la misma manera que en el ejemplo de prueba 4, se evaluó el efecto antitumoral en un ratón que porta cáncer del compuesto de prueba con respecto a células BT-474, células HCC1954, células MDA-MB-361, células CAL-51 y células OCUB-M que son líneas celulares de cáncer de mama humanas con mutación en PIK3CA.

Como resultado, el compuesto de prueba presentó el efecto de regresión en el tumor a una dosis de 8 mg/kg con respecto a células BT-474 y células OCUB-M, y no presentó el efecto antitumoral de inhibición del 50 % o más con respecto a otras células HCC1954, células MDA-MB-361 y células CAL-51.

Ejemplo de prueba 6

Medición del nivel de expresión de MCT4 en varias líneas celulares de cáncer de mama humanas con mutación en PIK3CA

Usando el siguiente método, se midió el nivel de expresión de MCT4 en tumores de células MDA-MB-453 (ejemplo de prueba 4), células BT-474, células HCC1954, células MDA-MB-361, células CAL-51 y células OCUB-M (en adelante, ejemplo de prueba 5).

Se recogió el tumor del grupo al que se le administró disolvente de un ratón que portaba cáncer para el cual finalizó la administración del compuesto de prueba en el ejemplo de prueba 4 o ejemplo de prueba 5, y se congeló inmediatamente en nitrógeno líquido. Se añadió una mezcla de CellLytic MT (fabricado por Sigma-Aldrich Co. LLC), cóctel de inhibidores de proteasas (fabricado por F. Hoffmann-La Roche Ltd.) y cóctel de inhibidores de fosfatasa (fabricado por Sigma-Aldrich Co. LLC) a una porción del tumor recogido, y se homogeneizó el tumor mediante Tissue Lyser II (fabricado por QIAGEN). Se sometió a electroforesis la misma cantidad de disolución de proteína de tumor en gel Bis-Tris al 4-12 % NuPAGE (fabricado por Life Technologies Corp.), y se transfirió a una membrana de PVDF. Después de que se llevara a cabo el bloqueo mediante reactivo de bloqueo de PVDF para disolución Can Get Signal (fabricada por Toyobo Co., Ltd.), se hizo reaccionar la membrana de PVDF con un anticuerpo anti-MCT4 (H90; fabricado por Santa Cruz Biotechnology, Inc.) a 4 °C durante la noche. Después de que se lavara la membrana de PVDF, se hizo reaccionar la membrana de PVDF con un anticuerpo de IgG de conejo marcado con peroxidasa del rábano (fabricado por GE Healthcare) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se lavara la membrana de PVDF, se midió el nivel de expresión de MCT4 usando un kit de detección ECL (fabricado por GE Healthcare).

Como resultado, en las condiciones experimentales mencionadas anteriormente, se confirmó que no se expresaba MCT4 lo suficientemente en tumores de células MDA-MB-453, células BT-474 y células OCUB-M. En cambio, se confirmó que se expresaba MCT4 lo suficientemente en tumores de otras células HCC1954, células MDA-MB-361 y células CAL-51.

Esta expresión de MCT4 se correlaciona bien con el efecto antitumoral del compuesto de prueba mostrado en el ejemplo de prueba 4 y ejemplo de prueba 5. Es decir, como resultado, el compuesto de prueba presentó el efecto de regresión tumoral con respecto a tumores de líneas celulares de cáncer de mama humanas con mutación en

PIK3CA en las que no se expresa MCT4, y en cambio, no presentó el efecto antitumoral de inhibición del 50 % o más con respecto a tumores de líneas celulares de cáncer de mama humanas con mutación en PIK3CA en las que se expresa MCT4.

5 Ejemplo de prueba 7

Evaluación del efecto inhibitor de la proliferación celular independiente de soporte de varias líneas celulares de cáncer de mama humanas que no tienen mutación en PIK3CA y medición del nivel de expresión de MCT4

10 Con el fin de confirmar una relación entre el efecto inhibitor de proliferación celular del compuesto de la fórmula (I) y la expresión de MCT4 en las células, también se examinó una relación entre el efecto inhibitor de proliferación celular del compuesto de prueba y la expresión de MCT4 con respecto a líneas celulares de cáncer de mama humanas que no tienen mutación en PIK3CA.

15 Se evaluó el efecto inhibitor de proliferación celular del compuesto de prueba tal como sigue. Con el fin de hacer que células HCC1500, células ZR-75-30, células HCC2218, células SK-BR-3, células AU565, células HCC1569, células HCC1806 y células CAL-120 que son líneas celulares de cáncer de mama humanas que no tienen mutación en PIK3CA crezcan a 1000 células por pocillo en una placa no adhesiva de 96 pocillos (MS-0096S; fabricada por Sumiron Co., Ltd.), se sembraron 90 μ l/pocillo en medio RPMI incluyendo suero bovino fetal al 10 % (fabricado por Sigma-Aldrich Co. LLC), seguido por cultivo a 37 °C durante la noche en presencia de CO₂. Al día siguiente, se diluyeron el compuesto de prueba (el compuesto de prueba tenía 9 etapas en una concentración final desde 3000 nM hasta 0,3 nM), y DMSO que es un disolvente para el compuesto de prueba como control negativo con el medio, y se añadieron 10 μ l a células. Después de eso, se cultivaron las células durante 4 días a 37 °C en ausencia de CO₂, y se añadió un reactivo citométrico (ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo fabricado por Promega Corporation). Se agitó el producto resultante durante 30 minutos, y luego se llevó a cabo medición usando un aparato de medición de luminiscencia (ARVO fabricado por Perkin Elmer Inc.). Se estableció el valor medido 0 a una inhibición del 100 %, se estableció el valor medido del control negativo a una inhibición del 0 %, y se calculó la tasa de inhibición (%) del compuesto de prueba.

30 Se midió el nivel de expresión de MCT4 de cada línea celular tal como sigue. Con el fin de hacer que las líneas celulares descritas anteriormente crecieran a 500000 células por pocillo en una placa adhesiva de 6 pocillos (fabricada por IWAKI & Co., Ltd.), se sembraron 2 ml/pocillo en medio RPMI incluyendo suero bovino fetal al 10 %, seguido por cultivo a 37 °C durante la noche en presencia de CO₂. Al día siguiente, se añadieron el compuesto de prueba (concentración final de 100 nM), y DMSO que es un sujeto negativo a cada pocillo en 2 μ l. Se añadieron el compuesto de prueba y DMSO al medio, y se cultivaron a 37 °C durante 2 horas. Se retiró el medio, y se lavó cada pocillo con 500 μ l de PBS helada una vez. Se añadieron de nuevo 500 μ l de la PBS helada, y se recogieron células con una espátula de células en hielo. Se lavó cada pocillo con 500 μ l de la PBS helada una vez, y se combinaron con la suspensión celular previamente recogida. Después de que se centrifugara la suspensión celular recogida a 4 °C durante 5 minutos a 3000 rpm, se retiró el sobrenadante para preparar un sedimento, y se añadió una mezcla de CellLytic M (fabricado por Sigma-Aldrich Co. LLC), cóctel de inhibidores de proteasas (fabricado por Sigma-Aldrich Co. LLC), y cóctel de inhibidores de fosfatasa (fabricado por Thermo Fisher Scientific Inc.) al sedimento. Después de pipetear, se dejó en reposo el producto resultante durante 30 minutos sobre hielo, y se centrifugó a 4 °C durante 5 minutos a 12000 rpm. Se puso el sobrenadante en otro tubo para usarlo como una disolución de proteínas para SDS-PAGE. Se electroforó la misma cantidad de proteína usando del 5 % al 20 % de gel de poliacrilamida SDS (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se midió el nivel de expresión de MCT4 en el mismo método que en el ejemplo de prueba 6.

50 Como resultado, en las condiciones experimentales mencionadas anteriormente, cuando se añadieron 100 nM del compuesto de prueba, se presentó el efecto inhibitor de proliferación celular de una inhibición del 80 % o más con respecto a células HCC1500, células ZR-75-30 y células HCC2218, que son líneas celulares de cáncer de mama humanas que no tienen mutación en PIK3CA en las que MCT4 no se expresa lo suficientemente, y en cambio, cuando se añadieron 100 nM de un determinado compuesto entre el compuesto de prueba, no se presentó el efecto inhibitor de proliferación celular de una inhibición del 50 % o más con respecto a células SK-BR-3, células AU565, células HCC1569, células HCC1806 y células CAL-120, que son líneas celulares de cáncer de mama humanas que no tienen mutación en PIK3CA en las que MCT4 se expresa lo suficientemente.

60 A partir del resultado de las pruebas descritas anteriormente, se confirmó que el compuesto de la fórmula (I) tiene el efecto inhibitor del complejo I y el efecto de activación de AMPK. Además, se confirmó que el compuesto de la fórmula (I) tiene el efecto inhibitor de proliferación celular con respecto a células de la línea celular de cáncer de mama humana MDAMB-453 con mutación en PIK3CA en las que no se expresa MCT4, y presenta el efecto antitumoral en una célula MDA-MB-453 en un ratón que porta cáncer. Además, se confirmó que el compuesto de la fórmula (I) tiene el efecto inhibitor de proliferación celular con respecto a no sólo líneas celulares de cáncer de mama humanas con mutación en PIK3CA en las que no se expresa MCT4 sino también líneas celulares de cáncer de mama humanas que no tienen mutación en PIK3CA en las que no se expresa MCT4. Por tanto, el compuesto de la fórmula (I) puede usarse para tratar cáncer de mama, en particular, cáncer de mama en el que no se expresa

MCT4, y entre otros, cáncer de mama con mutación positiva en PIK3CA en el que no se expresa MCT4.

Una composición farmacéutica que contiene uno o dos o más tipos del compuesto de la fórmula (I) o la sal del mismo como principio activo puede prepararse mediante métodos que se usan comúnmente, usando excipientes usados comúnmente en la técnica relacionada, es decir, excipientes farmacéuticos o vehículos farmacéuticos.

La administración puede ser cualquier forma de administración oral mediante un comprimido, una pastilla, una cápsula, un gránulo, polvo o una disolución, o administración parenteral mediante inyecciones intraarticulares, intravenosas o intramusculares, un supositorio, un colirio, una pomada ocular, una disolución transdérmica, una pomada, un parche transdérmico, una disolución mucosa, un parche transmucoso, o un medicamento inhalado.

Como composición sólida para administración oral, puede usarse un comprimido, polvo o un gránulo. En una composición sólida de este tipo, se mezclan uno o dos o más tipos de principios activos con al menos uno de excipientes inertes. Según métodos usados comúnmente en la técnica relacionada, la composición puede contener un aditivo inerte, por ejemplo, un lubricante, un disgregante, un estabilizante o un solubilizante. El comprimido o pastilla, si es necesario, puede recubrirse con una película de azúcar o sustancia soluble en el estómago o soluble en el intestino.

Una composición líquida para administraciones orales contiene una emulsión, una preparación de disolución, una suspensión, un jarabe o un elixir que es farmacéuticamente aceptable, y contiene un diluyente inerte generalmente usado, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida puede contener adyuvantes tales como un agente solubilizante, un agente humectante y una suspensión, un edulcorante, un aroma, una fragancia, o un conservante.

La inyección para administración parenteral contiene una preparación de disolución acuosa o no acuosa estéril, una suspensión o una emulsión. Como disolvente acuoso, por ejemplo, se incluye agua destilada para inyección o solución salina fisiológica. Como disolvente no acuoso, por ejemplo, se incluyen alcoholes tales como etanol. Una composición de este tipo puede incluir además un agente isotónico, un conservante, un agente humectante, un emulsionante, un dispersante, un estabilizante, o un solubilizante. Por ejemplo, estos se esterilizan mediante filtración a través de un filtro atrapador de bacterias, o mezclado de un germicida o irradiación. Además, estos también pueden usarse preparando una composición sólida estéril, y antes de su uso, es posible disolver o suspender la composición en agua estéril o un disolvente estéril para inyección.

Como aplicación externa, se incluyen una pomada, un yeso, una crema, una gelatina, un cataplasma, un pulverizador, una loción, un colirio y una pomada ocular. Están contenidos una base de pomada, una base de loción, una disolución acuosa o no acuosa y una suspensión usados generalmente.

El agente transmucoso tal como el medicamento inhalado y un agente transnasal se usan en forma sólida, líquida o semisólida, y pueden prepararse según métodos conocidos en la técnica relacionada. Por ejemplo, pueden añadirse adecuadamente un excipiente conocido, un agente de ajuste del pH, un conservante, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizante y un espesante. En la administración, es posible usar un dispositivo para una inhalación o insuflación adecuadas. Por ejemplo, usando un dispositivo conocido tal como un inhalador dosificador o un nebulizador, puede realizarse la administración como una disolución o una suspensión, como un compuesto solo o un polvo de una mezcla recomendada, o en combinación con un vehículo que es farmacéuticamente aceptable. Un inhalador en polvo seco puede ser un inhalador para administraciones únicas o múltiples, y es posible usar polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Alternativamente, puede usarse un propelente adecuado, por ejemplo, una forma de un pulverizador de aerosol presurizado usando un gas adecuado tal como clorofluoroalcano o dióxido de carbono.

En el caso de administración oral normal, una dosis diaria es de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,1 a 30 mg/kg, más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg, y esta dosis se administra una vez o de 2 a 4 veces en partes por día. En el caso de administración intravenosa, una dosis diaria es adecuadamente de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg de peso corporal, y esta dosis se administra una vez o varias veces en partes por día. Además, como agente transmucoso, se administra de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal una vez o varias veces en partes por día. La dosis se determina de manera adecuada según casos individuales teniendo en cuenta los síntomas, la edad y el sexo.

La dosis difiere según los tipos de vía de administración, forma de dosificación, sitio de administración, excipiente y aditivo, y la composición farmacéutica de la presente invención contiene uno o más tipos del compuesto de la fórmula (I) o la sal del mismo en el que el principio activo es del 0,01 al 100 % en peso, y del 0,01 al 50 % en peso como una determinada realización.

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

formularse por separado.

Ejemplos

A continuación en el presente documento, los métodos de preparación para el compuesto de la fórmula (I) se describirán en más detalle con referencia a los ejemplos. Además, la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los siguientes ejemplos. Además, cada método de preparación para compuestos de partida se describirá en los ejemplos de preparación. Además, el método de preparación para el compuesto de la fórmula (I) no se limita a los métodos de preparación en los ejemplos específicos mostrados a continuación, y el compuesto de la fórmula (I) también puede prepararse usando una combinación de los métodos de preparación o un método evidente para los expertos en la técnica.

En la presente memoria descriptiva, en algunos casos, se usa software de denominación tal como ACD/Name (marca registrada, fabricado por Advanced Chemistry Development, Inc.) para denominar los compuestos.

Además, por razones de conveniencia, se expresa la concentración mol/l como M. Por ejemplo, una disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 M se refiere a una disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 mol/l.

La difracción de rayos X de polvo se mide usando RINT-TTRII (fabricado por RIGAKU Corporation) en las condiciones de un tubo: ánodo de Cu, corriente del tubo: 300 mA, voltaje del tubo: 50 kV, amplitud de muestreo: 0,020°, velocidad de barrido: 4°/min, longitud de onda: 1,54056 Å, y ángulo de difracción de medición (2θ): de 2,5° a 40°, y se llevó a cabo manejo del aparato incluyendo un procesamiento de datos según los métodos y procedimientos mostrados en cada dispositivo. Además, un intervalo de error de un ángulo de difracción (2θ(°)) en la difracción de rayos X de polvo es de aproximadamente ±0,2°.

Cada cristal se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo, respectivamente, y en la difracción de rayos X de polvo, la distancia de red cristalina o patrón global es importante en la identificación del cristal en cuanto a la naturaleza de los datos. Puesto que el ángulo de difracción y la intensidad difractada pueden variar algo según la dirección de crecimiento del cristal, tamaño de partícula y condiciones de medición, no es necesario una interpretación estricta.

Ejemplo de preparación 1

Se añadió clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (1,2 g) a una mezcla de ácido 5-bromo-1H-benzimidazol-2-carboxílico (1,0 g), 1-[4-(trifluorometil)bencil]piperazina (1,0 g), 1H-benzotriazol-1-ol (840 mg) y N,N-dimetilformamida (10 ml: en adelante, abreviado como DMF), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, y se recogió el sólido resultante mediante filtración, seguido por secado a presión reducida. Se disolvió el sólido obtenido en una mezcla de cloroformo (100 ml) y etanol (1 ml) mientras se calentaba a reflujo. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y luego se añadió hexano (100 ml) a la misma. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, seguido por secado a presión reducida, obteniendo así (5-bromo-1H-benzimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (1,4 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 2

Se calentó una mezcla de ácido 2-cloroquinolina-6-carboxílico (500 mg), cloruro de tionilo (5 ml) y DMF (1 gota) a reflujo durante 30 minutos, y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron 1-[4-(trifluorometil)bencil]piperazina (620 mg) y trietilamina (340 µl) a una mezcla del sólido obtenido concentrando la mezcla de reacción a presión reducida y diclorometano con enfriamiento de hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una disolución de cloruro de sodio acuosa saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (hexano-acetato de etilo), obteniendo así (2-cloroquinolin-6-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (630 mg) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 3

Se añadieron agua (2,5 ml) y 1-[4-(trifluorometil)bencil]piperazina (850 mg) a una mezcla de 6-bromo-2-(triclorometil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (500 mg), hidrogenocarbonato de sodio (2,0 g) y tetrahidrofurano (5 ml: en adelante, abreviado como THF), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una disolución de cloruro de sodio acuosa saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se agitó una mezcla del residuo obtenido, THF (15 ml) y ácido clorhídrico 1 M (15 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de

sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo-metanol). Se calentó una mezcla del sólido obtenido y cloroformo (25 ml) a reflujo durante 30 minutos, y luego se añadió hexano (50 ml) a la misma, seguido por enfriamiento con hielo. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, seguido por secado a presión reducida, obteniendo así (6-bromo-1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (490 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 4

Se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (270 mg) a una mezcla de ácido 5-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (170 mg), N,N-diisopropiletilamina (240 ml), 1-[4-(trifluorometil)bencil]piperazina (140 mg) y DMF (2 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y agua a la mezcla de reacción, seguido por agitación durante 1 hora con enfriamiento de hielo. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, seguido por secado a presión reducida, obteniendo así 4-[1-metil-2-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-indol-5-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 5

Se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 M (3,2 ml) a una disolución de 5-bromo-1-metil-1H-bencimidazol-2-carboxilato de metilo (710 mg) en THF (15 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,5 g) a una mezcla del residuo obtenido concentrando la mezcla de reacción a presión reducida, 1-[4-(trifluorometil)bencil]piperazina (960 mg), y DMF (14 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción con enfriamiento de hielo, y se llevó a cabo la extracción usando acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución de cloruro de sodio acuosa saturada en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniendo así (5-bromo-1-metil-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (580 mg) como un material amorfo.

Ejemplo de preparación 6

Después se añadió 1-[4-(trifluorometil)bencil]piperazina (3,7 g) a una mezcla de 6-bromo-1-metil-2-(triclorometil)-1H-bencimidazol (2,2 g), hidrogenocarbonato de sodio (8,6 g), THF (22 ml) y agua (11 ml), se agitó el producto resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se calentó a reflujo durante 4 horas. Después se añadió dioxano (11 ml) a la mezcla de reacción, se calentó el producto resultante a reflujo durante 76 horas, y se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de concentrar a presión reducida, se llevó a cabo la extracción en la mezcla obtenida usando acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución de cloruro de sodio acuosa saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniendo así (6-bromo-1-metil-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (1,7 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 7

Se añadió 1H-indazol-5-carboxilato de etilo (500 mg) a una mezcla de disolución de tolueno/hexametildisilazida de potasio 0,5 M (5,3 ml), 18-corona-6 (100 mg) y THF (15 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después se añadió 4-[(metanosulfonil)oxil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (740 mg) a la mezcla de reacción, se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 17 horas, y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución de cloruro de sodio acuosa saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (hexano-acetato de etilo), obteniendo así 1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-indazol-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 7-1: 270 mg) como un material en forma de caramelo y 2-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-2H-indazol-5-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación 7-2: 410 mg) como un sólido, respectivamente.

Ejemplo de preparación 8

Después se añadió una disolución de 1-(clorometil)-4-(difluorometil)benceno (4,4 g) en tolueno (5 ml) a una mezcla de piperazina (15 g) y tolueno (40 ml) a 85 °C, se agitó la mezcla de reacción a 85°C durante 3 horas, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando dietil éter. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución de cloruro de sodio acuosa saturada en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el

desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniendo así 1-[4-(difluorometil)bencil]piperazina (5,0 g) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 9

Se agitó una mezcla de (5-bromo-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (1,2 g), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,6 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (590 mg), carbonato de sodio (2,2 g), dioxano (40 ml) y agua (10 ml) a 95 °C durante 24 horas bajo una atmósfera de argón, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando acetato de etilo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), obteniendo así 4-[2-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-bencimidazol-5-il]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,2 g) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 10

Se agitó una mezcla de 4-etinilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g), 4-amino-3-yodobenzoato de metilo (2,2 g), yoduro de cobre (I) (82 mg), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (500 mg) y trietilamina (45 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y una cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), obteniendo así 4-{{2-amino-5-(metoxicarbonil)fenil}etinil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 11

Después se añadió una disolución de THF/hexametildisilazida de litio 1,0 M (2,2 ml) a una mezcla de (5-bromo-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (300 mg), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg), dicitclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina (15 mg) y aducto de terc-butil metil éter de cloro(2-dicitclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetil)fenil]paladio (23 mg) bajo una atmósfera de argón, se agitó la mezcla de reacción a 65 °C durante 17 horas, y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua y una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una disolución de cloruro de sodio acuosa saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniendo así 4-[2-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-bencimidazol-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 12

Se agitó una mezcla de (5-cloro-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (300 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (440 mg), diclorobis[di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (150 mg), carbonato de potasio (780 mg), dioxano (12 ml) y agua (3 ml) a 95 °C durante la noche, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y una cromatografía en columna de gel de sílice DIOL (hexano-acetato de etilo), obteniendo así 4-[2-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (300 mg) como un material amorfo.

Ejemplo de preparación 13

Se añadió paladio-carbón activo al 10 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 500 mg) a una disolución de 4-[2-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-bencimidazol-5-il]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,4 g) en etanol (40 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se retiró el material insoluble, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió paladio-carbón activo al 10 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 500 mg) a una disolución del residuo obtenido en etanol (40 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno de 3,0 kgf/cm². Se retiró el material insoluble, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió hidróxido de paladio-carbón activo al 20 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 800 mg) a una disolución del residuo obtenido en metanol (41 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 24 horas bajo una atmósfera de hidrógeno de 3,0 kgf/cm². Se retiró el material insoluble, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), obteniendo así 4-[2-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-bencimidazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g) como

un material oleoso.

Ejemplo de preparación 14

Se añadió hidróxido de paladio-carbón activo al 20 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 260 mg) a una disolución de 4-(2-([4-(4-cianobencil)piperazin-1-il]carbonil)-1H-bencimidazol-6-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (380 mg) en etanol (12 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno de 3,0 kgf/cm². Se retiró el material insoluble, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió hidróxido de paladio-carbón activo al 20 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 290 mg) a una disolución del residuo obtenido en etanol (12 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno de 3,0 kgf/cm². Se retiró el material insoluble, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo-metanol), obteniendo así 4-[2-(piperazin-1-il-carbonil)-1H-bencimidazol-6-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 15

Se añadió paladio-carbón activo al 10 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 1,0 g) a una mezcla de 4-[2-([4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il]carbonil)-1H-indol-6-il]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2,2 g), THF (60 ml), etanol (20 ml) y metanol (10 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 48 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se retiró el material insoluble, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), obteniendo así 4-[2-([4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il]carbonil)-1H-indol-6-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (530 mg) como un material amorfo.

Ejemplo de preparación 16

Se añadió hidróxido de paladio-carbón activo al 20 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 82 mg) a una mezcla de 4-([5-[1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1,3-benzotiazol-2-il]carbonil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (330 mg), THF (12 ml) y etanol (4 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se retiró el material insoluble, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo-metanol), obteniendo así una fracción que incluye 4-[2-(piperazin-1-il-carbonil)-1,3-benzotiazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y una fracción que incluye el material de partida, respectivamente. Se añadió hidróxido de paladio-carbón activo al 20 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 410 mg) a una mezcla del residuo obtenido concentrando la fracción que incluye el material de partida a presión reducida, THF (5 ml) y etanol (5 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se retiró el material insoluble, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo-metanol), obteniendo así una fracción que incluye 4-[2-(piperazin-1-il-carbonil)-1,3-benzotiazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y una fracción que incluye el material de partida, respectivamente. Se añadió hidróxido de paladio-carbón activo al 20 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 820 mg) a una mezcla del residuo obtenido concentrando la fracción que incluye el material de partida a presión reducida, THF (5 ml) y etanol (5 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se retiró el material insoluble, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo-metanol), seguido por combinación con la fracción obtenida anteriormente. Se concentró la mezcla a presión reducida, obteniendo así 4-[2-(piperazin-1-il-carbonil)-1,3-benzotiazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 17

Se añadió hidróxido de paladio-carbón activo al 20 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 110 mg) a una mezcla de 4-[2-([4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il]carbonil)-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (110 mg), THF (4,5 ml) y metanol (2,3 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo una atmósfera de hidrógeno de 3,0 kgf/cm². Se añadió hidróxido de paladio-carbón activo al 20 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 110 mg) a una mezcla del residuo obtenido evaporando el disolvente a presión reducida después se retiró el material insoluble, THF (4,5 ml), y metanol (2,3 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno de 3,0 kgf/cm². Se añadió hidróxido de paladio-carbón activo al 20 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 110 mg) a una mezcla del residuo obtenido evaporando el disolvente a presión reducida después se retiró el material insoluble, THF (4,5 ml) y metanol (2,3 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno de 3,0 kgf/cm². Se retiró el material insoluble, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniendo así 4-[2-([4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il]carbonil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (76 mg) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 18

Se añadió hidróxido de paladio-carbón activo al 20 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 69 mg) a una mezcla de 5-[1-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-3-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (690 mg), etanol (10 ml) y THF (10 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de hidrógeno de 4,0 kgf/cm². Se retiró el material insoluble, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Después se añadió hidróxido de paladio-carbón activo al 20 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 140 mg) a una mezcla del residuo obtenido, etanol (10 ml) y THF (10 ml), se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de hidrógeno de 4,0 kgf/cm², y se agitó a 50 °C durante 1,5 horas. Después se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se retiró el material insoluble, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida.

Después se añadió dietil éter al residuo obtenido, se recogió el sólido resultante mediante filtración, seguido por secado a presión reducida. Se añadió hidróxido de paladio-carbón activo al 20 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 32 mg) a una mezcla del sólido obtenido, etanol (5 ml) y THF (5 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno de 4,0 kgf/cm². Se retiró el material insoluble, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniendo así 5-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-3-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (310 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 19

Después se añadió hidróxido de paladio-carbón activo al 20 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 360 mg) a una mezcla de 4-[4-fluoro-2-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-bencimidazol-6-il]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (720 mg), THF (10 ml) y metanol (10 ml), se agitó la mezcla de reacción a 55 °C durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno de 4,0 kgf/cm², y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se retiró el material insoluble, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), obteniendo así 4-[4-fluoro-2-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-bencimidazol-6-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (460 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 20

Después se añadió una disolución de acetato de etilo/cloruro de hidrógeno 4 M (5 ml) a una disolución de 4-[2-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-bencimidazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g) en acetato de etilo (30 ml), se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas, y luego se dejó en reposo durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y luego se añadió acetato de etilo y hexano al residuo obtenido. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, seguido por secado a presión reducida, obteniendo así clorhidrato (740 mg: no se determinó la razón molar respecto al cloruro de hidrógeno) de [5-(piperidin-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]{4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona como un sólido.

Ejemplo de preparación 21

Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una disolución de 4-[5-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-indol-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente, seguido por dejar en reposo durante la noche. Después se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada al residuo obtenido, y luego se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo-metanol), obteniendo así [1-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il]{4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (1,2 g) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 22

Después se añadió una disolución de dioxano/cloruro de hidrógeno 4 M (3,6 ml) a una disolución de 4-[6-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}carbonil)quinolin-2-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (840 mg) en dioxano (4 ml), se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se dejó en reposo durante la noche. Después se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada al residuo obtenido, y luego se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo-metanol), obteniendo así [2-(piperazin-1-il)quinolin-6-il]{4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (540 mg) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 23

Se añadió una disolución de acetato de etilo/cloruro de hidrógeno 4 M (12 ml) a una mezcla de 4-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,3 g) y acetato de etilo (12 ml), seguido por agitación a

temperatura ambiente durante 2 horas. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, seguido por secado a presión reducida. se añadió una disolución de acetato de etilo/cloruro de hidrógeno 4 M (10 ml) a una mezcla del sólido obtenido, metanol (12 ml) y acetato de etilo (12 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Después se añadió dietil éter a la mezcla de reacción, se recogió el sólido mediante filtración, y luego se secó a presión reducida, obteniendo así clorhidrato (2,8 g: no se determinó la razón molar de cloruro de hidrógeno) de 1-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]piperazina como un sólido.

Ejemplo de preparación 24

Se calentó una mezcla de 1H-indol-5-carboxilato de metilo (700 mg), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g), cianometiltributylfosforano (3,7 ml) y tolueno (14 ml) a reflujo durante 14 horas, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Después se añadió cianometiltributylfosforano (1,9 ml) a la mezcla de reacción, se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 14 horas, y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniendo así 1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-carboxilato de metilo (1,1 g) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 25

Se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 M (2 ml) a una mezcla de 1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-carboxilato de metilo (1,1 g), metanol (10 ml) y THF (10 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 M (8 ml) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a 50 °C durante 3 horas. Después se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 1 M al residuo obtenido para ajustar el pH a pH de 4,0 a 4,5 a temperatura ambiente, y luego se añadió agua al mismo. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida, obteniendo así ácido 1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-carboxílico (850 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 26

Se hizo reaccionar una mezcla de 2-cloro-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo (490 mg), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g), N,N-diisopropiletilamina (940 ml) y N-metilpirrolidona (2 ml) a 170 °C durante 30 minutos en un tubo sellado usando un aparato de reacción de microondas (fabricado por Biotage), seguido por enfriamiento hasta temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución de cloruro de sodio acuosa saturada en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se disolvió una mezcla del residuo obtenido y acetato de etilo (10 ml) mientras se calentaba a reflujo. Después se añadió hexano (70 ml) a la mezcla, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida, obteniendo así 2-[4-(tertbutoxicarbonil) piperazin-1-il]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de etilo (730 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 27

Se agitó una mezcla de (2-cloroquinolin-6-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (640 mg), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (820 mg), carbonato de potasio (610 mg), acetonitrilo (3,2 ml) y DMF (6,4 ml) a temperatura ambiente durante la noche, seguido por agitación a 95 °C durante 6 horas. Se añadieron piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg) y carbonato de potasio (200 mg) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a 95 °C durante 8 horas. Después se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua (200 ml) a la misma. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida. Se purificó el sólido obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), obteniendo así 4-[6-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}carbonil)quinolin-2-il]-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (840 mg) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 28

Se añadió hidruro de sodio (que contenía una parafina líquida de aproximadamente el 45 %, 89 mg) a una disolución de 4-[5-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-indol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (510 mg) en DMF (5,1 ml) con enfriamiento de hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (61 µl) a la mezcla de reacción con enfriamiento de hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida. Se purificó el sólido obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), obteniendo así una mezcla del material de partida y un producto de reacción principal. Se añadió hidruro de sodio (que contenía una parafina líquida de aproximadamente el 45 %, 90 mg) a una disolución de la mezcla obtenida en DMF (5 ml) con enfriamiento de hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30

minutos. Se añadió yoduro de metilo (61 µl) a la mezcla de reacción con enfriamiento de hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida. Se purificó el sólido obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), obteniendo así 4-[1-metil-5-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-indol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 29

Después se añadió sulfato de dimetilo (32 µl) a una mezcla de 5-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-3-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (82 mg), carbonato de cesio (130 mg) y acetonitrilo (2 ml), y se agitó la mezcla de reacción a 75 °C durante la noche, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Después se añadió agua a la mezcla de reacción, se llevó a cabo la extracción usando acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución de cloruro de sodio acuosa saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniendo así 5-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1,3-dimetil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (78 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 30

Bajo un flujo de gas nitrógeno, se añadió hidruro de sodio (que contenía una parafina líquida de aproximadamente el 45 %, 20 mg) a una disolución de 4-[2-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-indol-6-il]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg) en N-metilpirrolidona (5 ml) con enfriamiento de hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (30 µl) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y una disolución de cloruro de sodio acuosa saturada en este orden, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Después se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), se disolvió el material oleoso obtenido en acetato de etilo, y luego se lavó con agua y una disolución de cloruro de sodio acuosa saturada en este orden. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniendo así 4-[1-metil-2-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}carbonil)-1H-indol-6-il]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg) como un material amorfo.

Ejemplo de preparación 31

Se agitó una mezcla de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g), 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (2,6 ml), ácido acético (1,8 ml) y diclorometano (60 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (6,8 g) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos, y se añadieron cloroformo y agua a la misma. Después de la separación líquido-líquido, se lavó la fase orgánica con una disolución de cloruro de sodio acuosa saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), obteniendo así 4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5,0 g) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 32

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,0 g) a una mezcla de (2S)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g), 4-(trifluorometil)benzaldehído (700 µl), ácido acético (50 µl) y diclorometano (20 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 64 horas. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo). Se añadió una disolución de dioxano/cloruro de hidrógeno 4 M (9 ml) a una mezcla del producto purificado obtenido y metanol (9 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniendo así clorhidrato (1,5 g: no se determinó la razón molar de cloruro de hidrógeno) de (3S)-3-metil-1-[4-(trifluorometil)bencil]piperazina.

Ejemplo de preparación 33

Se agitó una mezcla de 4-[2-(piperazin-1-il-carbonil)-1H-bencimidazol-6-il]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg), 4-formilbenzonitrilo (98 mg), ácido acético (68 µl) y diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (250 mg) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a

temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), obteniendo así 4-(2-[[4-(4-cianobencil)piperazin-1-il]-carbonil]-1H-bencimidazol-6-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (330 mg) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 34

Se calentó una mezcla de 3,4-diaminobenzoato de metilo (1,3 g), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (1,8 g), trifenilfosfita (2,5 ml) y piridina (5,2 ml) a reflujo durante 18 horas, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Después se evaporó el disolvente a presión reducida, se lavó una disolución del residuo obtenido en acetato de etilo (50 ml) con ácido clorhídrico 1 M, agua, una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa 1 M y una disolución de cloruro de sodio acuosa saturada en este orden, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniendo así 2-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-bencimidazol-5-carboxilato de metilo (1,3 g).

Ejemplo de preparación 35

Se añadió ácido trifluoroacético (1,9 ml) a una mezcla de 4-bromo-5-fluorobenceno-1,2-diamina (2,0 g), 2,2,2-tricloroacetimidato de metilo (1,5 ml), diclorometano (57 ml) y dietil éter (85 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después se retiró el material insoluble, se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 M (100 ml) al filtrado, seguido por concentración a presión reducida. Se añadieron dietil éter (50 ml) y metanol (50 ml) al residuo obtenido, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió éter (100 ml) a la mezcla, y después de la separación líquido-líquido, se concentró la fase acuosa a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico concentrado a la mezcla obtenida para ajustar el pH a pH de 4,0 a 4,5. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida, obteniendo así ácido 5-bromo-6-fluoro-1H-bencimidazol-2-carboxílico (1,5 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 36

Se añadió ácido trifluoroacético (5,1 ml) a una mezcla de 5-bromopiridina-2,3-diamina (5,0 g), 2,2,2-tricloroacetimidato de metilo (4,1 ml) y ácido acético (30 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida, obteniendo así 6-bromo-2-(triclorometil)-1H-imidazo[4,5-b]piridina (4,3 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 37

Después se añadió dicloro(metoxi)acetato de metilo (2,5 ml) a una disolución de 4-bromo-N1-metilbenceno-1,2-diamina (1,0 g), N,N-diisopropiletilamina (7,1 ml) en 1,2-dicloroetano (30 ml), se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se agitó a 60 °C durante 3 días. Después se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a la misma, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniendo así 5-bromo-1-metil-1H-bencimidazol-2-carboxilato de metilo (820 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 38

Se añadió N-bromosuccinimida (480 mg) a una mezcla de 3-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (500 mg), ácido trifluoroacético (410 µl) y THF (10 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una disolución de tiosulfato de sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando hexanoacetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y una disolución de cloruro de sodio acuosa saturada en este orden, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniendo así 5-bromo-3-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo (470 mg) como un sólido.

Ejemplo de preparación 39

Se hizo reaccionar una mezcla de 4-[[2-amino-5-(metoxicarbonil)fenil]etnil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (920 mg), acetato de cobre (II) (93 mg) y 1,2-dicloroetano (18 ml) a 150 °C durante 1 hora en un tubo sellado usando un aparato de reacción de microondas (fabricado por Biotage), seguido por enfriamiento hasta temperatura ambiente. Después se procesó una mezcla de 4-[[2-amino-5-(metoxicarbonil)fenil]etnil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (920 mg), acetato de cobre (II) (93 mg) y 1,2-dicloroetano (18 ml) de la misma manera que se describió

anteriormente, se combinaron las dos mezclas de reacción, se diluyó la mezcla de reacción con cloroformo, y se lavó con agua. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), obteniendo así 2-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-carboxilato de metilo (1,7 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 40

Después se añadieron cloruro de tionilo (8,9 ml) y DMF (50 µl) a una disolución de [4-(difluorometil)fenil]metanol (4,8 g) en 1,2-dicloroetano (64 ml) a temperatura ambiente, se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante la noche, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniendo así 1-(clorometil)-4-(difluorometil)benceno (4,4 g) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 65

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una disolución de 4-[2-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il} carbonil)-1H-bencimidazol-5-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg) en diclorometano (2 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una disolución de cloruro de sodio acuosa saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo-metanol), obteniendo así [5-(piperidin-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]{4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (150 mg) como un material amorfo.

Ejemplo de preparación 92

Se añadió clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (1,2 g) a una mezcla de ácido 7-bromoimidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (1,0 g), 1-[4-(trifluorometil)bencil]piperazina (1,1 g), 1H-benzotriazol-1-ol (840 mg) y DMF (10 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y luego se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada al residuo obtenido, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, seguido por secado a presión reducida, obteniendo así (7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (1,7 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 100

Se agitó una mezcla de (7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (1,7 g), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (2,3 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,3 g), disolución de carbonato de sodio acuosa 2 M (15 ml) y dioxano (58 ml) a 100 °C durante la noche bajo una atmósfera de argón, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y acetato de etilo a la mezcla de reacción. Se retiró el material insoluble, y después del separación líquido-líquido, se llevó a cabo la extracción en la fase acuosa usando acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica recogida con una disolución de cloruro de sodio acuosa saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y una cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo-metanol), y luego se añadió dietil éter (60 ml) al sólido obtenido (2,7 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se recogió el sólido mediante filtración, seguido por secado a presión reducida, obteniendo así 4-[2-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}carbonil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,9 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 107

Se añadió ácido trifluoroacético (6 ml) a una disolución de 4-[2-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}carbonil)imidazo[1,2-a]piridin-7-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g) en diclorometano (12 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de concentrar a presión reducida, se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada al residuo obtenido, y luego se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió cloroformo (20 ml) al residuo obtenido, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se retiró el material insoluble, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo-metanol), obteniendo así [7-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]{4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (860 mg) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 109

Se añadió hidróxido de paladio-carbón activo al 20 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua,

560 mg) a una mezcla de 4-[2-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il)carbonil}imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,9 g), THF (20 ml) y metanol (20 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se retiró el material insoluble, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (hexano-acetato de etilo), obteniendo así 4-[2-({4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il)carbonil}imidazo[1,2-a]piridin-7-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 165

Se añadió borohidruro de sodio (2,6 g) en partes en tiempos plurales a una disolución de 5-etoxipirazina-2-carboxilato de etilo (4,5 g) en metanol (100 ml) con enfriamiento de hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 4, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 M a la mezcla para ajustar el pH a 9, y luego se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniendo así (5-etoxipirazin-2-il)metanol (2,6 g) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 166

Se añadió cloruro de tionilo (200 µl) a una disolución de (5-etoxipirazin-2-il)metanol (150 mg) en diclorometano (3 ml) con enfriamiento de hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, obteniendo así 2-(clorometil)-5-etoxipirazina (160 mg) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 167

Se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 M (2,8 ml) a una disolución de 2,2,2-trifluoro-1-{4-[(5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}etanona (1,3 g) en metanol (7 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió una disolución de sulfato de sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando un disolvente mixto de cloroformo y 2-propanol. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniendo así (5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il)(piperazin-1-il)metanona (1,1 g) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 168

Se agitó una mezcla de ácido 5-bromo-1H-bencimidazol-2-carboxílico (3,0 g), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (7,7 g), dicloro[1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]paladio (410 mg), disolución de carbonato de sodio acuosa 2 M (50 ml) y dioxano (75 ml) a 95 °C durante la noche bajo una atmósfera de argón, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Después se añadieron agua (170 ml) y acetato de etilo (200 ml) a la mezcla de reacción, se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos, y luego se sometió a separación líquido-líquido. Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml), y luego se añadió ácido cítrico para ajustar el pH a de 6 a 7. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida, obteniendo así ácido 5-[1-(tertbutoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]-1H-bencimidazol-2-carboxílico (2,7 g) como un sólido.

Ejemplo de preparación 169

Se añadió paladio-carbón activo al 10 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 230 mg) a una mezcla de 4-(2-([4-(4-cianobencil)piperazin-1-il]carbonil)-1H-indol-6-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (470 mg), THF (14 ml) y etanol (3 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Después se retiró el material insoluble, se evaporó el disolvente a presión reducida, y luego se añadió paladio-carbón activo al 10 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 230 mg) a una mezcla del residuo obtenido, THF (14 ml) y etanol (3 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. Después se retiró el material insoluble, se evaporó el disolvente a presión reducida. Después se añadió hidróxido de paladio-carbón activo al 20 % (aproximadamente el 50 % del producto que contenía agua, 230 mg) a una mezcla del residuo obtenido, THF (14 ml) y etanol (3 ml), se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas bajo una atmósfera de hidrógeno de 3,0 kgf/cm², y luego se dejó en reposo durante 3 días. Se retiró el material insoluble, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo-metanol), obteniendo así 4-[2-(piperazin-1-ilcarbonil)-1H-indol-6-il]piperidina-1-carboxilato terc-butilo (360 mg) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 170

Se agitó una mezcla de ácido 5-etilpirazina-2-carboxílico (2,3 g), bromuro de bencilo (2,3 ml), carbonato de potasio

(4,0 g) y DMF (20 ml) a 80 °C durante 1 hora, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, seguido por lavado con una disolución de cloruro de sodio acuosa saturada. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniendo así 5-etilpirazina-2-carboxilato de bencilo (3,0 g) como un material oleoso.

Ejemplo de preparación 171

Se agitó una mezcla de clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-1-(4-[[5-(piperidin-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil]piperazin-1-il)etanona (2,0 g), 6-metoxinicotinaldehído (680 mg), trietilamina (1,2 ml) y diclorometano (80 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos, y luego se añadió ácido acético (1,3 ml) a la misma, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (6,6 g) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 6-metoxinicotinaldehído (340 mg) y ácido acético (650 µl) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,2 g) a la mezcla de reacción, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas, y luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 3 días. Después se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), obteniendo así 2,2,2-trifluoro-1-(4-[[5-(1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]carbonil]piperazin-1-il)etanona (1,3 g) como un material oleoso.

Ejemplo 1

Se agitó una mezcla de clorhidrato (200 mg) de [5-(piperidin-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]{4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona obtenida de la misma manera que en el ejemplo de preparación 20, 6-metoxinicotinaldehído (100 mg), trietilamina (140 µl), ácido acético (100 µl) y diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (580 mg) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Después se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo-metanol), se añadió ácido tósico monohidrato (69 mg) a una disolución del material oleoso obtenido (110 mg) en acetona, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadieron etanol (3 ml) y diisopropil éter (20 ml) al residuo obtenido, seguido por agitación a temperatura ambiente. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida, obteniendo así ditosilato de (5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (180 mg) como un material amorfo. Además, después se purificó el producto bruto obtenido de la misma manera que antes mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (cloroformo-metanol), se agitó una mezcla del sólido (200 mg) obtenido secando a presión reducida tras pulverización usando acetonitrilo y acetonitrilo (10 ml) a 95 °C durante 30 minutos, y se añadió ácido tósico monohidrato (130 mg) a la misma. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente con agitación, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida, obteniendo así ditosilato de (5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (300 mg) como un cristal. Los datos de difracción de rayos X de polvo de este cristal se muestran en las tablas a continuación.

Ejemplo 2

Se agitó una mezcla de [1-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il]{4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (150 mg), 6-metoxinicotinaldehído (66 mg), ácido acético (27 µl) y diclorometano (7,5 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (170 mg) a la mezcla de reacción, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), y se añadió ácido tósico monohidrato (100 mg) a una disolución del material oleoso obtenido (160 mg) en acetona (2 ml). Después se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadieron etanol y diisopropil éter al residuo obtenido. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo con agitación, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida. Se purificó el sólido obtenido mediante cromatografía en columna ODS (acetonitrilo-agua-ácido trifluoroacético), y luego se evaporó el disolvente en la fracción obtenida a presión reducida. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada al residuo obtenido, y luego se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió ácido tósico monohidrato (91 mg) a una

disolución del material oleoso obtenido (140 mg) en acetona (2 ml). Se añadieron etanol y diisopropil éter al residuo obtenido, seguido por agitación a temperatura ambiente. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida, obteniendo así ditosilato de (1-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-1H-indol-5-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (190 mg) como un sólido.

Ejemplo 3

Se agitó una mezcla de [2-(piperidin-4-il)-1H-bencimidazol-6-il]{4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (100 mg), 4-metoxibenzaldehído (39 μ l), ácido acético (18 μ l) y diclorometano (3,4 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (110 mg) a la mezcla de reacción, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Después se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), se añadió una disolución de dioxano/cloruro de hidrógeno 4 M a una disolución del material oleoso obtenido (120 mg) en dioxano, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y hexano al residuo obtenido, seguido por agitación a temperatura ambiente. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida, obteniendo así diclorhidrato de {2-[1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il]-1H-bencimidazol-6-il}{4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (82 mg) como un sólido.

Ejemplo 4

Se agitó una mezcla de [1-(piperidin-4-il)-1H-indol-5-il]{4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (150 mg), 4-metoxibenzaldehído (58 μ l), ácido acético (27 μ l), y diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (170 mg) a la mezcla de reacción, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), y se añadió ácido tósico monohidrato (120 mg) a una disolución del material oleoso obtenido (190 mg) en acetona (2 ml). Después se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadieron etanol y diisopropil éter al residuo obtenido, seguido por agitación a temperatura ambiente. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida. Se purificó el sólido obtenido mediante cromatografía en columna ODS (acetonitrilo-agua-ácido trifluoroacético), y luego se evaporó el disolvente en la fracción obtenida a presión reducida. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada al residuo obtenido, y luego se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió ácido tósico monohidrato (100 mg) a una disolución del material oleoso obtenido (160 mg) en acetona (2 ml). Después se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadieron etanol y diisopropil éter al residuo obtenido, seguido por agitación a temperatura ambiente. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida. Se purificó el sólido obtenido mediante cromatografía en columna ODS (acetonitrilo-agua-ácido trifluoroacético), y luego se evaporó el disolvente en la fracción obtenida a presión reducida. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada al residuo obtenido, y luego se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió una disolución de dioxano/cloruro de hidrógeno 4 M a una disolución del material oleoso obtenido (78 mg) en dioxano, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadieron etanol y diisopropil éter al residuo obtenido, seguido por agitación a temperatura ambiente. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida, obteniendo así diclorhidrato {1-[1-(4-metoxibencil)piperidin-4-il]-1H-indol-5-il}{4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (77 mg) como un sólido.

Ejemplo 5

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg) a una mezcla de [6-(piperidin-4-il)-1H-indol-2-il]{4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (160 mg), 6-metoxinicotinaldehído (50 mg), ácido acético (5 μ l), y diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 89 horas. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Se añadió carbón activo a la fase orgánica, seguido por secado sobre sulfato de magnesio anhidro. Se retiraron el carbón activo y el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Después se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), se añadió ácido fumárico (25 mg) a una suspensión del sólido obtenido (140 mg) en metanol, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió dietil éter al residuo obtenido, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Después se añadió heptano al residuo obtenido, se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se calentó para secar a presión reducida, obteniendo así fumarato de (6-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-1H-indol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (130 mg) como un sólido.

Ejemplo 6

Se agitó una mezcla de [5-(piperidin-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il]{4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (43 mg), 6-metoxinicotinaldehído (14 mg), ácido acético (10 µl) y diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (37 mg) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Se lavó la fase orgánica con una disolución de cloruro de sodio acuosa saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Después se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), se añadió etanol al material oleoso obtenido. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida, obteniendo así (5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-1,3-benzotiazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (11 mg) como un sólido.

Ejemplo 7

Se añadió 2-(clorometil)-5-metoxipirazina (16 mg) a una mezcla de [5-(piperidin-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]{4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (47 mg), N,N-diisopropiletilamina (68 µl), acetonitrilo (1 ml) y DMF (1 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando acetato de etilo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Después se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), se añadieron ácido tósico monohidrato (24 mg) y acetato de etilo (3 ml) a una disolución del material oleoso obtenido (38 mg) en acetona (2 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida, obteniendo así ditosilato de (5-{1-[(5-metoxipirazin-2-il)metil]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (53 mg) como un sólido. Además, se purificó una mezcla del sólido (200 mg) obtenido después del producto bruto obtenido de la misma manera que antes mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (hexano-acetato de etilo), se agitó acetona (18 ml) y acetonitrilo (3 ml) a 80 °C, y luego se añadió ácido tósico monohidrato (130 mg) a la misma. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente con agitación, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida, obteniendo así ditosilato de (5-{1-[(5-metoxipirazin-2-il)metil]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (300 mg) como un cristal. Los datos de difracción de rayos X de polvo de este cristal se muestran en las tablas a continuación.

Ejemplo 8

Se añadió clorhidrato de 2-(clorometil)-5-metilpirazina (19 mg) a una mezcla de [5-(piperidin-4-il)-1H-bencimidazol-2-il]{4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (48 mg), N,N-diisopropiletilamina (70 µl), acetonitrilo (1 ml) y DMF (1 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 5 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando acetato de etilo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), y luego se añadió una disolución de acetato de etilo/cloruro de hidrógeno 4 M (200 µl) a una disolución del material oleoso obtenido en acetato de etilo (1 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y luego se añadió acetato de etilo al residuo obtenido. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida, obteniendo así triclorhidrato de (6-{1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (55 mg) como un sólido.

Ejemplo 36

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (720 mg) a una mezcla de [7-(piperidin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]{4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (200 mg), 6-metoxinicotinaldehído (87 mg), ácido acético (110 µl) y diclorometano (8 ml) a temperatura ambiente, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción usando cloroformo. Después se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante, y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Después se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice amino (hexano-acetato de etilo), se añadió ácido tósico monohidrato (130 mg) a una disolución del sólido obtenido (200 mg) en metanol (10 ml), y luego se evaporó el disolvente a presión reducida. Después se añadió hexano (20 ml) a una suspensión del sólido obtenido en acetona (10 ml), se recogió el sólido mediante filtración, y luego se secó a presión reducida, obteniendo así ditosilato de (7-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}imidazo[1,2-a]piridin-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona (260 mg) como un sólido.

Ejemplo 59

Se agitó una mezcla de (5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-1H-benzimidazol-2-il)(piperazin-1-il)metanona (100 mg), 4-clorobenzaldehído (42 mg), ácido acético (40 μ l) y diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg) a la mezcla de reacción, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron hidrogenocarbonato de sodio, agua y cloroformo a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo separación líquido-líquido mediante Presep (tierra de diatomeas, forma granular, fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se realizó la extracción en la fase acuosa usando cloroformo, y luego se evaporó el disolvente de la fase orgánica recogida a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), y luego se añadió ácido tósico monohidrato (82 mg) a una mezcla del material oleoso obtenido, acetonitrilo (1 ml), y cloroformo (2 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y luego se añadió éter (50 ml) a una disolución del residuo obtenido en cloroformo (1 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recogió el sólido resultante mediante filtración, y luego se secó a presión reducida, obteniendo así ditosilato de [4-(4-clorobencil)piperazin-1-il](6-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-1H-benzimidazol-2-il)metanona (160 mg) como un sólido.

De la misma manera que los métodos de los ejemplos de preparación y los ejemplos descritos anteriormente, se prepararon compuestos de los ejemplos de preparación y los ejemplos mostrados en las siguientes tablas. En las siguientes tablas se muestran estructuras, métodos de fabricación y datos fisicoquímicos de los compuestos de los ejemplos de preparación y los compuestos de los ejemplos.

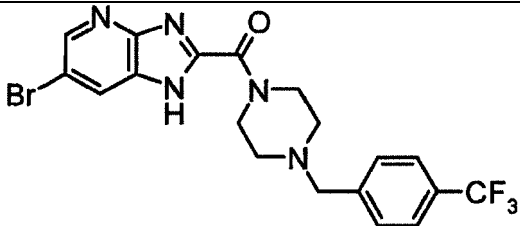
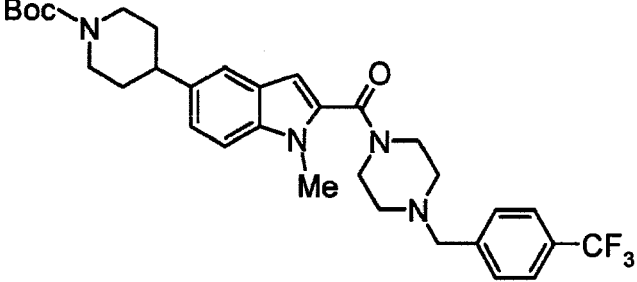
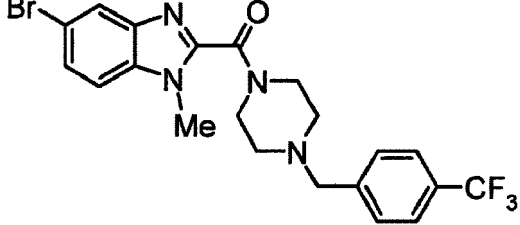
Además, en las siguientes tablas se usan las siguientes abreviaturas.

Pre: Ejemplo de preparación n.º, Ej: Ejemplo n.º, Estr: Fórmula de estructura química, Sín: Método de preparación (representa el n.º de ejemplo de preparación o el n.º de ejemplo preparado mediante el mismo método entre los ejemplos/ejemplos de preparación descritos anteriormente. En este caso, P antes de un número representa ejemplo de preparación, y E representa ejemplo, respectivamente. Por ejemplo, indica que el compuesto en el ejemplo de preparación 41 se prepara mediante el mismo método que en el compuesto en el ejemplo de preparación 1, y el compuesto en el ejemplo 9 se prepara mediante el mismo método que en el compuesto en el ejemplo 1, respectivamente. Además, como Sín, se describen dos ejemplos de preparación en algunos compuestos de ejemplo, y esto indica que el compuesto de ejemplo se prepara llevando a cabo dos métodos de preparación descritos en Sín en el orden de descripción. Por ejemplo, indica que el compuesto en el ejemplo 55 se prepara mediante el mismo método que en el ejemplo de preparación 1 usando el compuesto preparado en el mismo método que en el ejemplo 21 como un material de partida. Dat: datos fisicoquímicos, ESI+: valor m/z en espectrometría de masas (método de ionización ESI, $[M+H]^+$ a menos que se especifique lo contrario), ESI-: valores m/z en espectrometría de masas (método de ionización ESI, $[M-H]^-$ a menos que se especifique lo contrario), APCI/ESI: APCI/ESI-EM (ionización química a presión atmosférica APCI, APCI/ESI se refiere a la medición simultánea de APCI y ESI. APCI/ESI+ es $[M+H]^+$, APCI/ESI- es $[M-H]^-$ a menos que se especifique lo contrario), Cl: $Cl[M+H]^+$, RMN1: δ (ppm) de pico en 1H -RMN en CD_3OD , RMN2: δ (ppm) de pico en 1H -RMN en $DMSO-d_6$, Me: metilo, Et: etilo, iPr: isopropilo, Boc: terc-butoxicarbonilo, Cbz: benciloxicarbonilo.

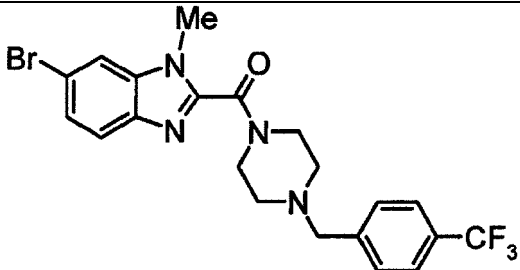
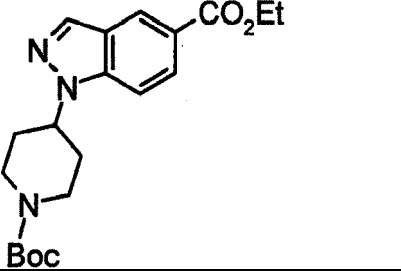
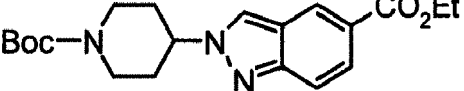
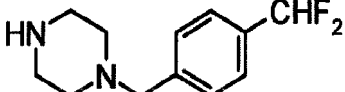
Además, en las fórmulas de las estructuras químicas, HCl indica que el compuesto es clorhidrato, 2HCl indica que el compuesto es diclorhidrato, 3HCl indica que el compuesto es triclorhidrato, xHCl indica que el compuesto es clorhidrato, pero la razón molar de cloruro de hidrógeno no está determinada, 2TsOH indica que el compuesto es ditosilato, 3TsOH indica que el compuesto es tritosilato y Fum indica que el compuesto es fumarato, respectivamente.

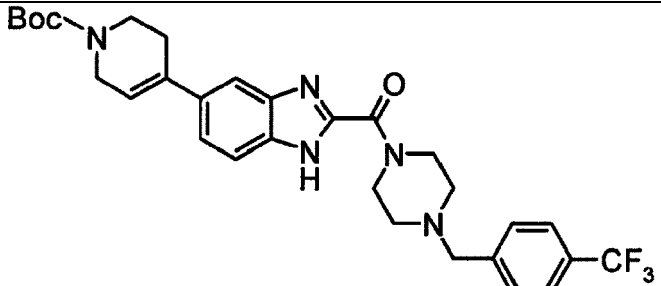
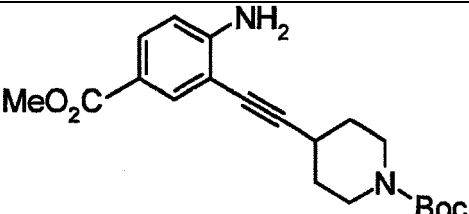
[Tabla 5]

Pre	Sín	Estr	Dat
1	P1		ESI+: 467, 469
2	P2		ESI+: 434

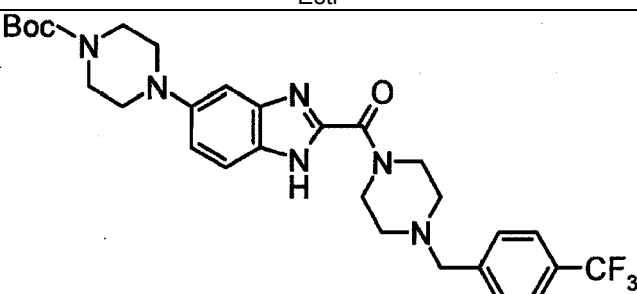
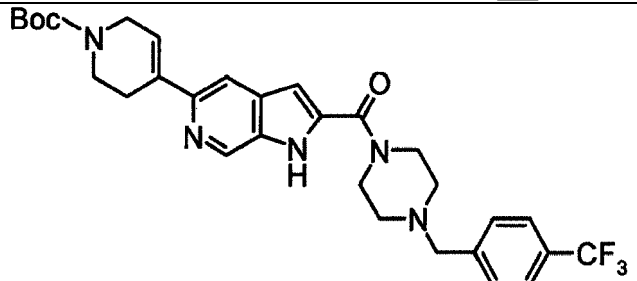
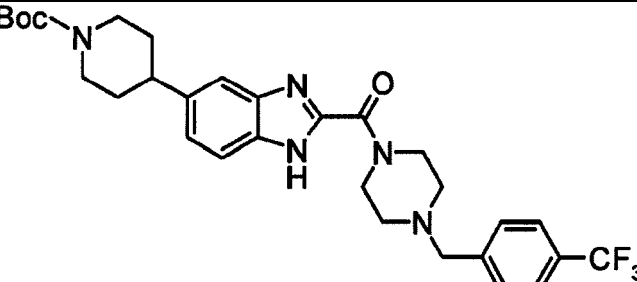
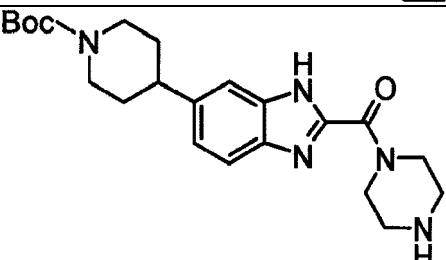
3	P3		ESI+: 468, 470
4	P4		ESI+: 607 [M+Na] ⁺
5	P5		APCI/ESI+: 481, 483

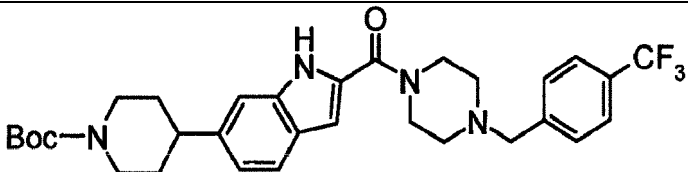
[Tabla 6]

Pre	Sin	Estr	Dat
6	P6		APCI/ESI+: 481, 483
7-1	P7		ESI+: 374
7-2	P7		ESI+: 374
8	P8		ESI+: 227

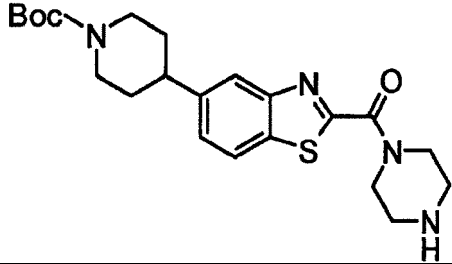
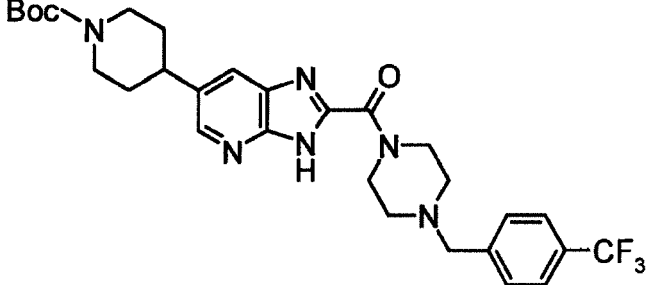
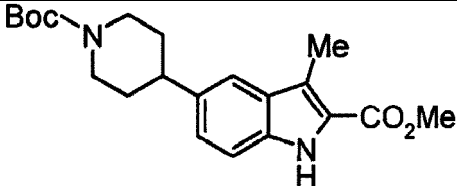
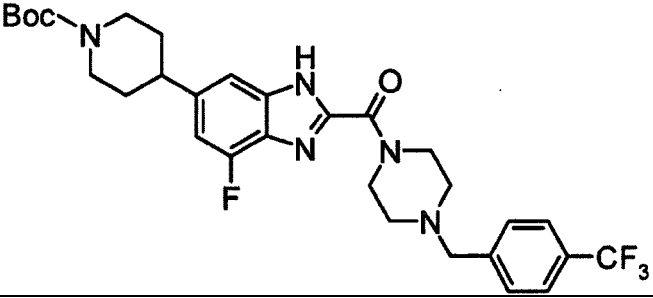
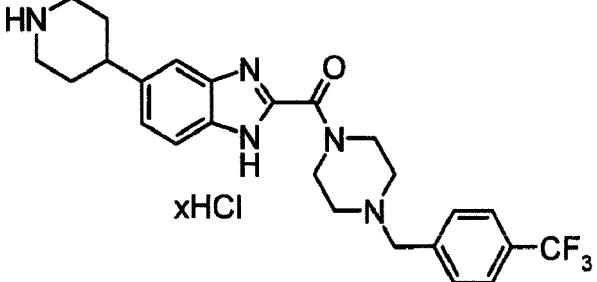
9	P9		ESI+: 570
10	P10		ESI+: 381 [M+Na] ⁺

[Tabla 7]

Pre	Sín	Estr	Dat
11	P11		APCI/ESI+: 573
12	P12		APCI/ESI+: 570
13	P13		ESI+: 572
14	P14		APCI/ESI+: 414

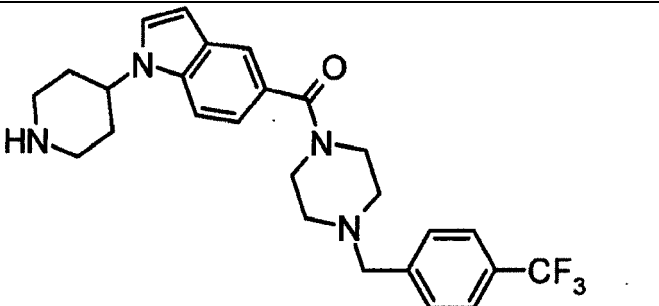
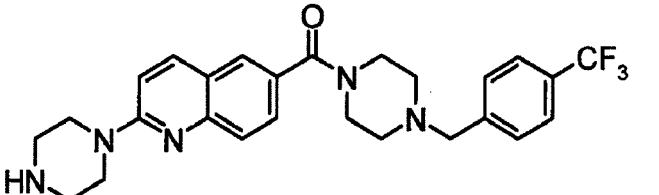
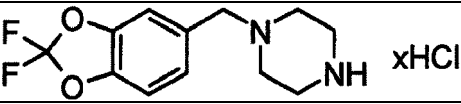
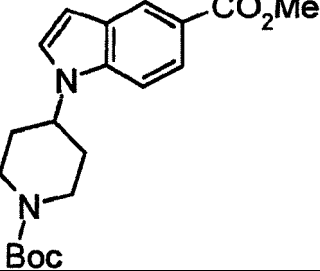
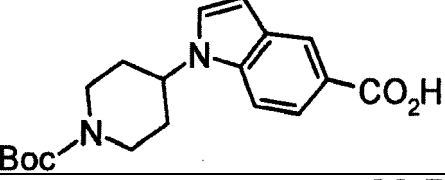
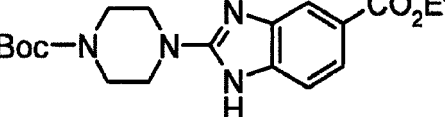
15	P15		ESI-: 569
----	-----	--	-----------

[Tabla 8]

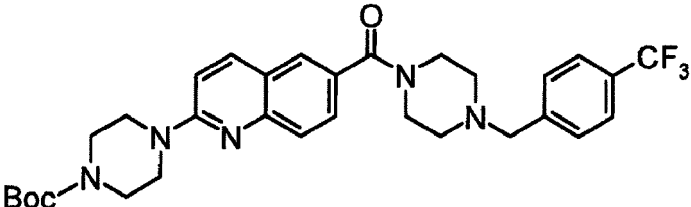
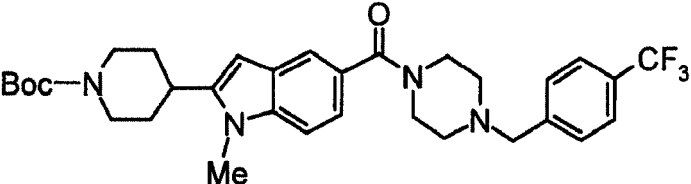
Pre	Sin	Estr	Dat
16	P16		ESI+: 431
17	P17		APCI/ESI+: 573
18	P18		ESI-: 371
19	P19		APCI/ESI-: 588
20	P20		ESI+: 472

5 [Tabla 9]

Pre	Sin	Estr	Dat
-----	-----	------	-----

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

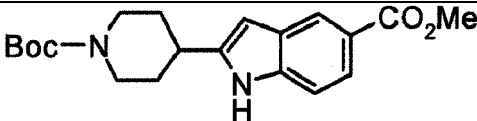
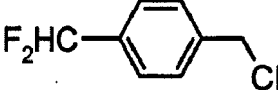
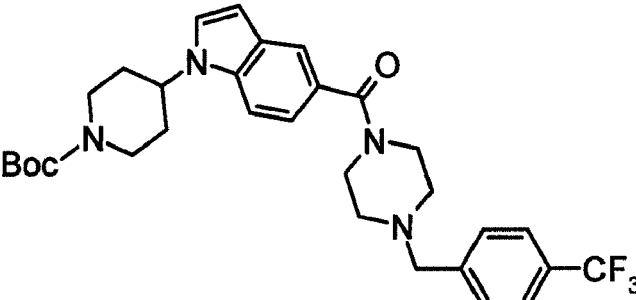
[Tabla 10]

Pre	Sin	Estr	Dat
27	P27		ESI+: 584
28	P28		ESI+: 585

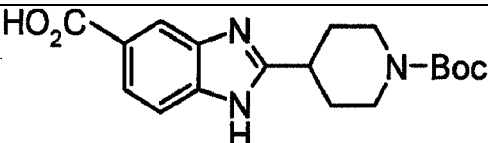
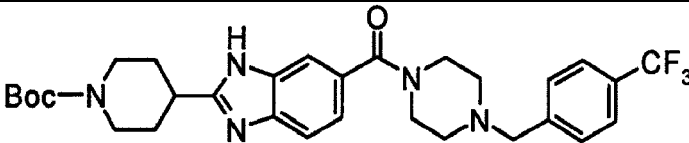
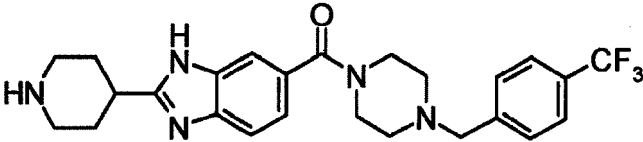
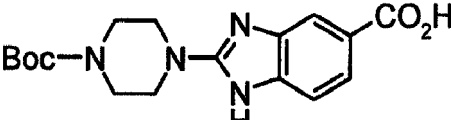
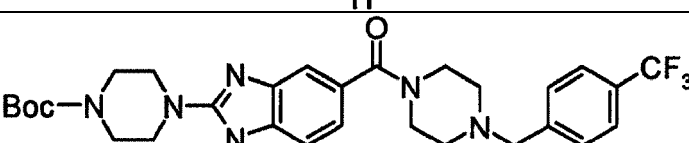
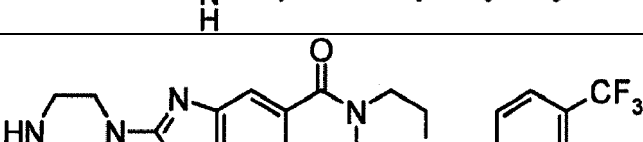
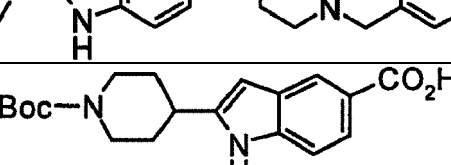
29	P29		ESI+: 409 [M+Na] ⁺
30	P30		ESI+: 607 [M+Na] ⁺
31	P31		APCI/ESI+: 363
32	P32		ESI+: 259
33	P33		APCI/ESI-: 527

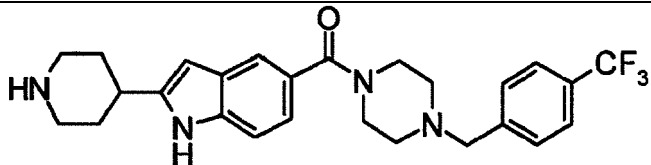
[Tabla 11]

Pre	Sin	Estr	Dat
34	P34		ESI+: 360
35	P35		ESI+: 259, 261
36	P36		ESI+: 314, 316, 318
37	P37		APCI/ESI+: 269
38	P38		ESI+: 268, 270

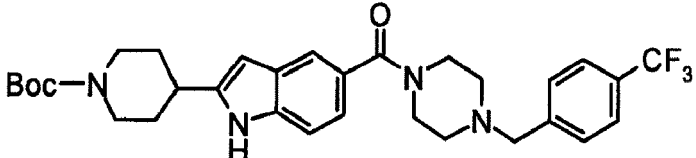
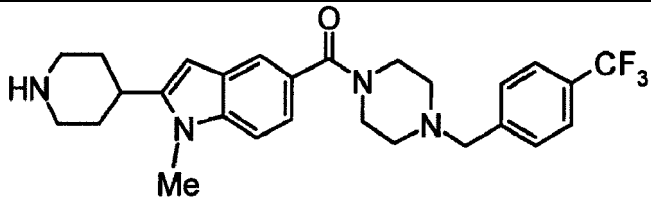
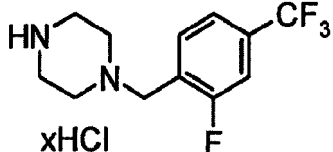
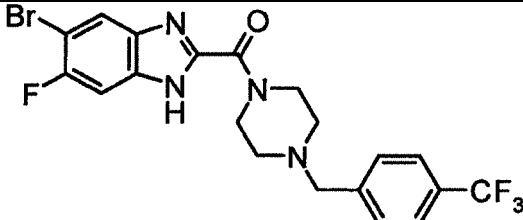
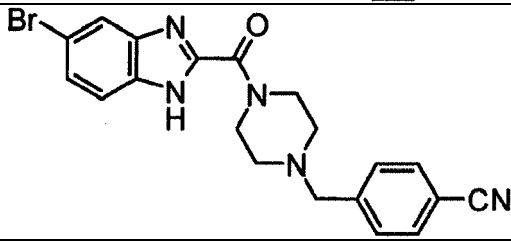
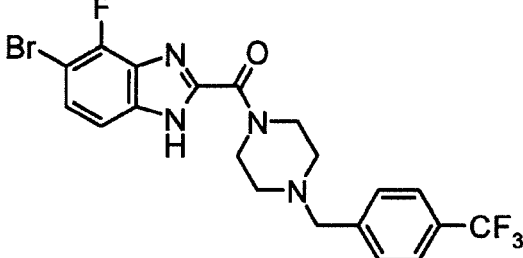
39	P39		ESI-: 357
40	P40		CI+: 176 [M] ⁺
41	P1		ESI+: 571

[Tabla 12]

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

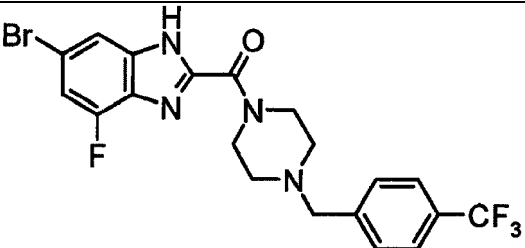
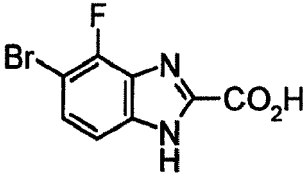
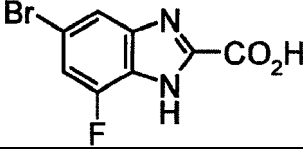
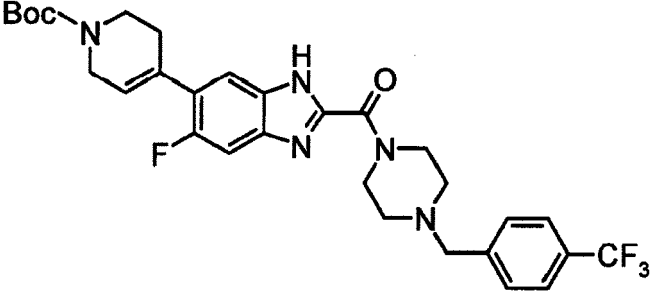
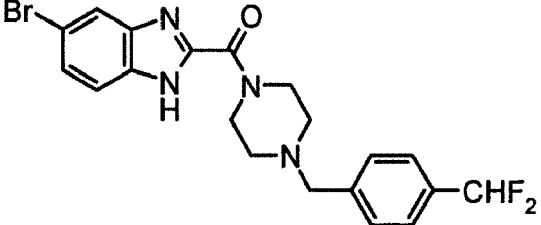
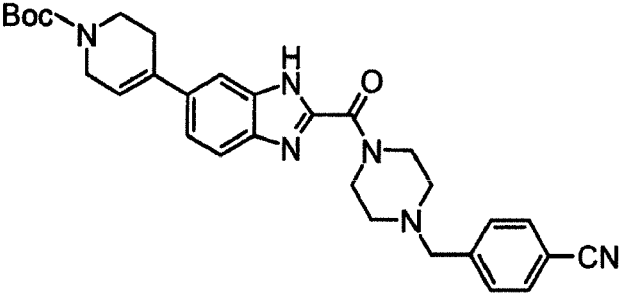
49	P21		ESI+: 471
----	-----	--	-----------

[Tabla 13]

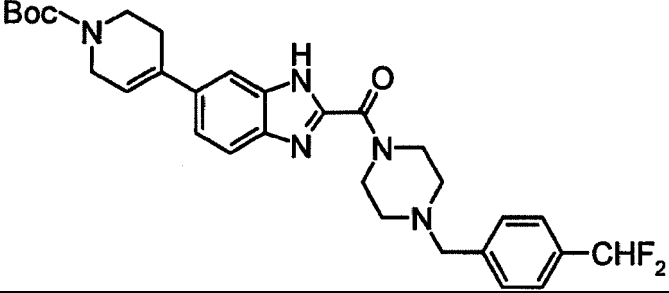
Pre	Sin	Estr	Dat
50	P1		ESI+: 571
51	P21		APCI/ESI+: 485
52	P23		ESI+: 263
53	P1		ESI-: 483, 485
54	P1		ESI+: 424, 426
55	P1		ESI+: 485, 487

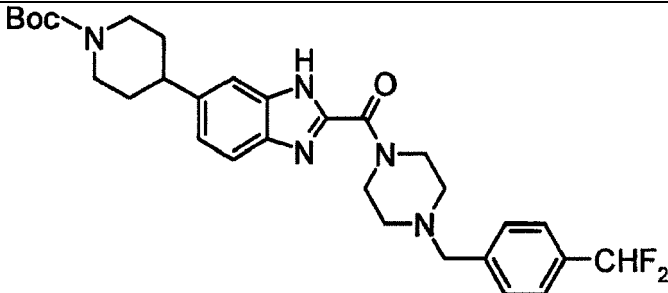
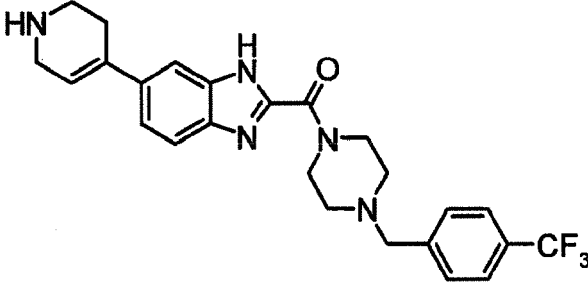
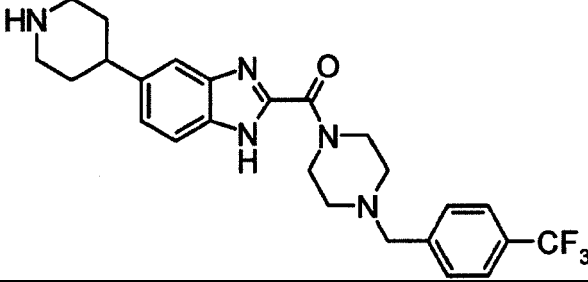
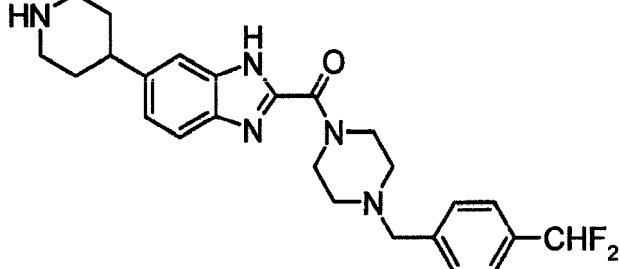
5 [Tabla 14]

Pre	Sin	Estr	Dat
-----	-----	------	-----

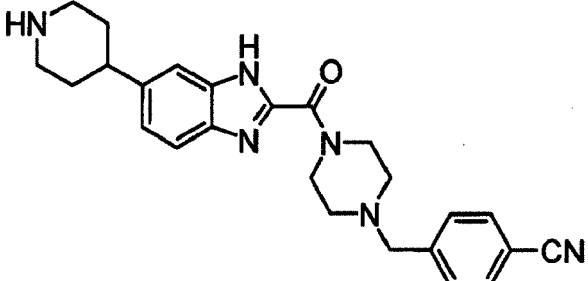
56	P1		ESI+: 485, 487
57	P35		ESI+: 259, 261
58	P35		ESI+: 259, 261
59	P9		ESI+: 588
60	P1		APCI/ESI+: 449, 451
61	P9		APCI/ESI+: 527

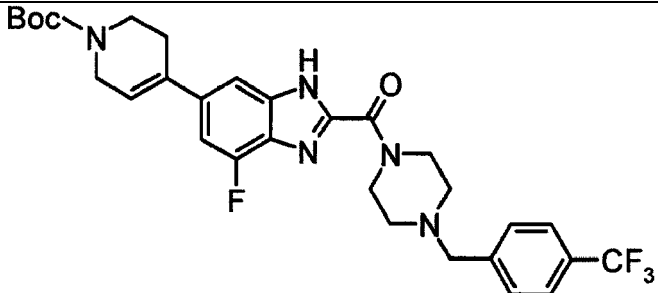
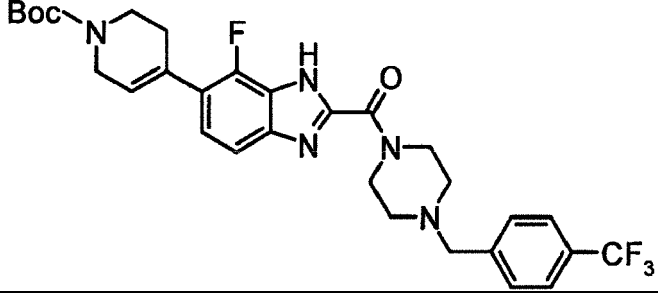
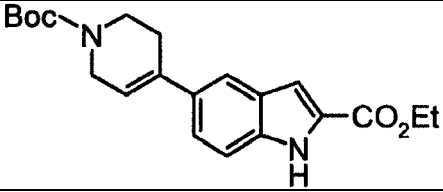
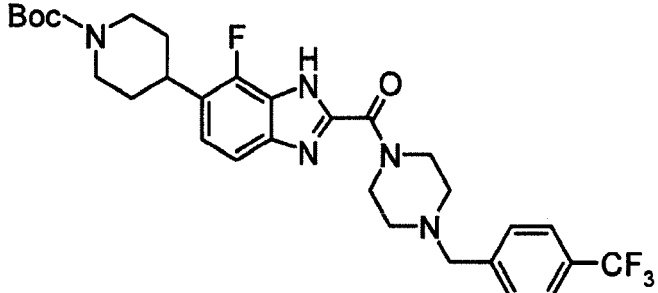
[Tabla 15]

Pre	Sin	Estr	Dat
62	P9		APCI/ESI+: 552

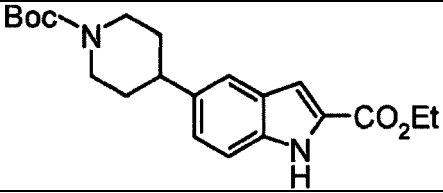
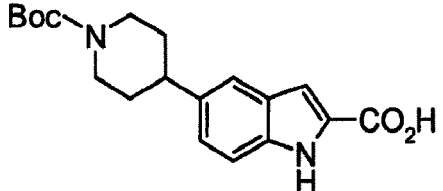
63	P17		APCI/ESI-: 552
64	P21		APCI/ESI+: 470
65	P65		APCI/ESI+: 472
66	P21		APCI/ESI+: 454

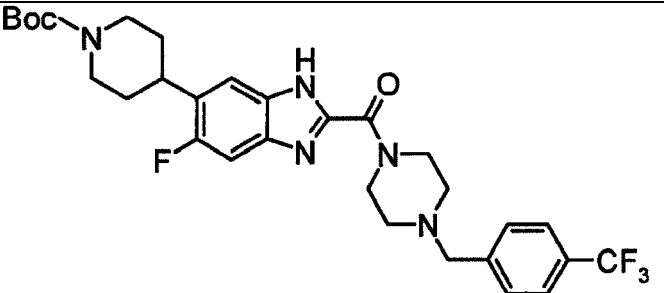
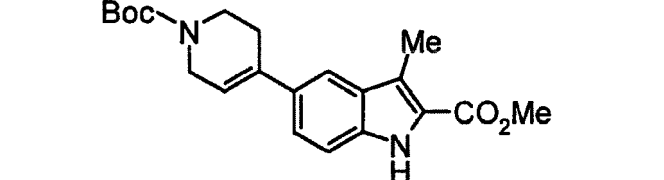
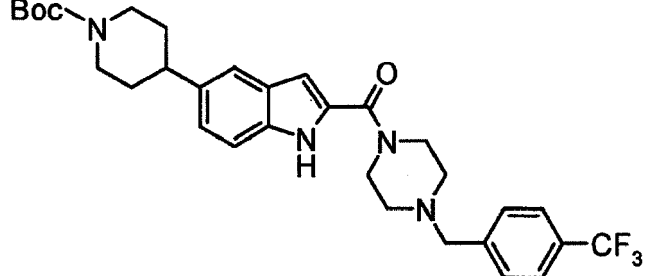
[Tabla 16]

Pre	Sin	Estr	Dat
67	P21		APCI/ESI+: 429

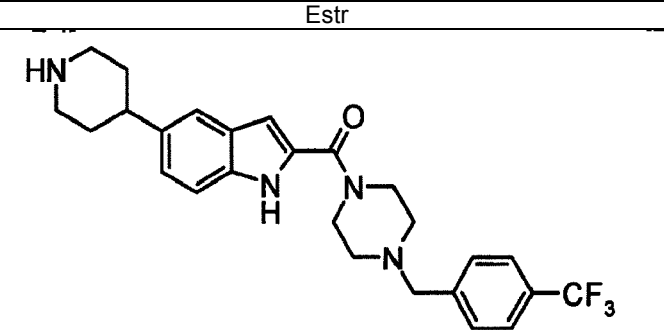
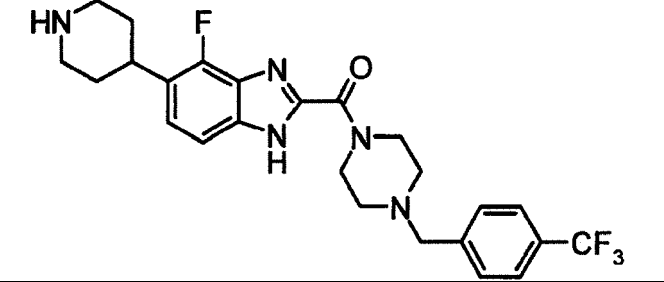
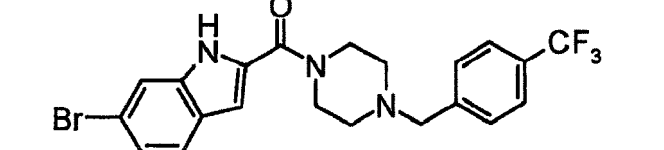
68	P9		APCI/ESI+: 588
69	P9		APCI/ESI+: 588
70	P9		ESI-: 369
71	P17		APCI/ESI-: 588

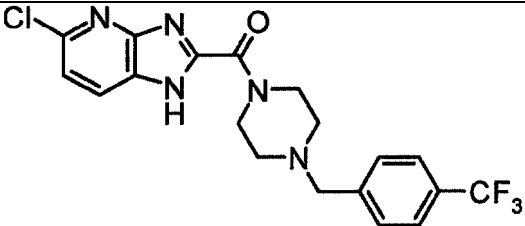
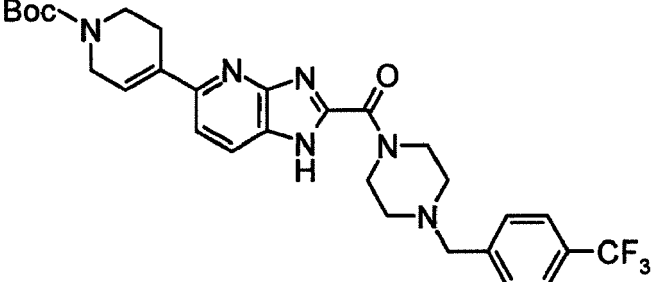
[Tabla 17]

Pre	Sin	Estr	Dat
72	P17		ESI+: 395 [M+Na]+
73	P25		ESI-: 343

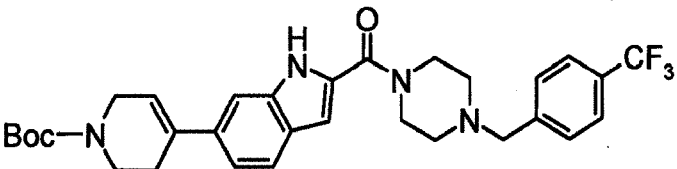
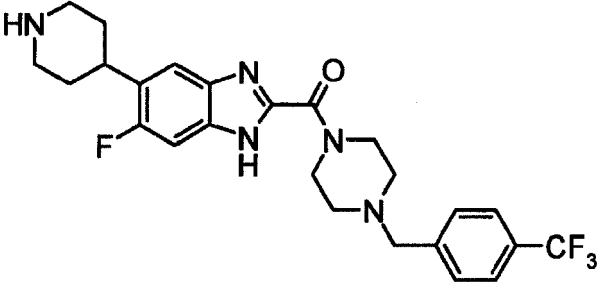
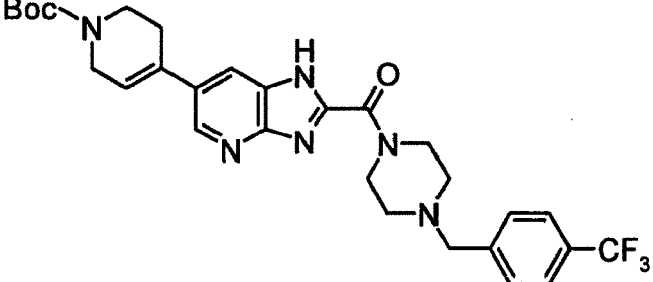
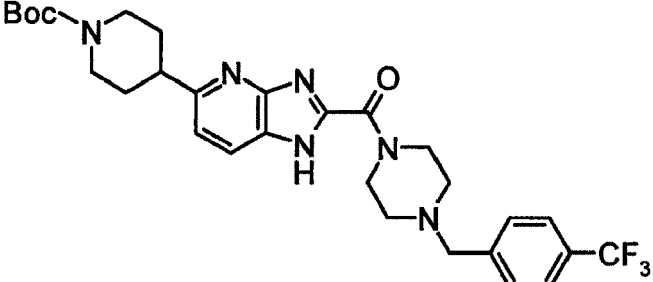
74	P17		APCI/ESI-: 588
75	P9		ESI-: 369
76	P1		ESI+: 571

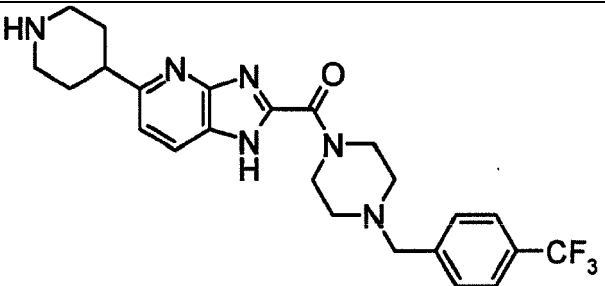
[Tabla 18]

Pre	Sín	Estr	Dat
77	P21		APCI/ESI+: 471
78	P21		APCI/ESI+: 490
79	P1		ESI+: 466, 468

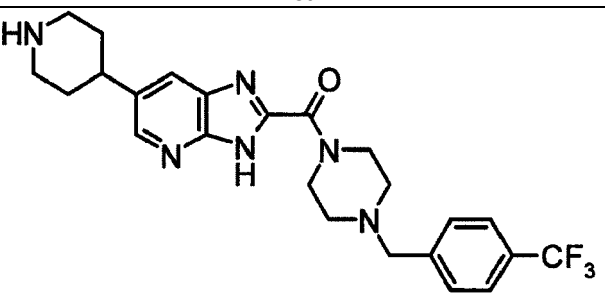
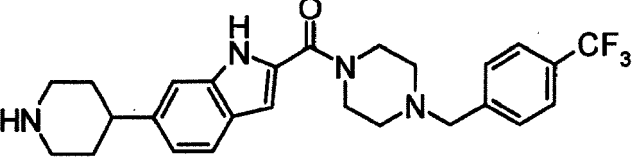
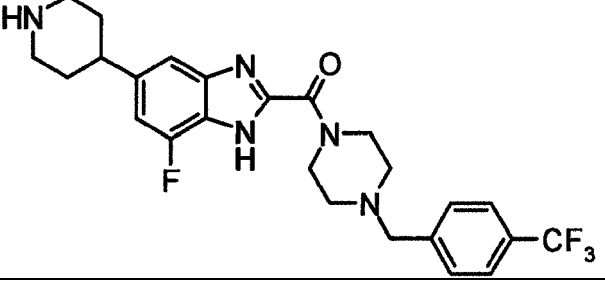
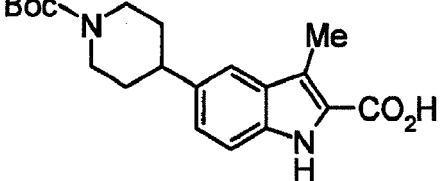
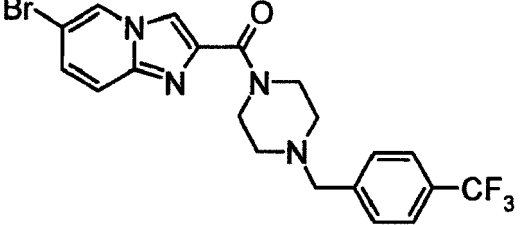
80	P1		APCI/ESI+: 424
81	P9		APCI/ESI+: 571

[Tabla 19]

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

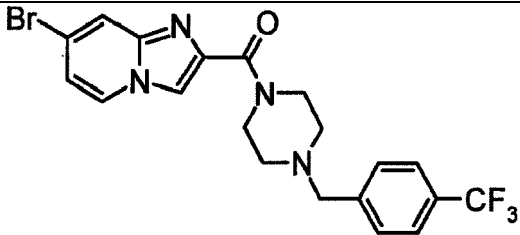
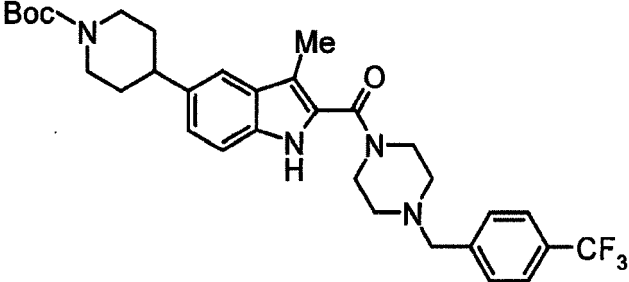
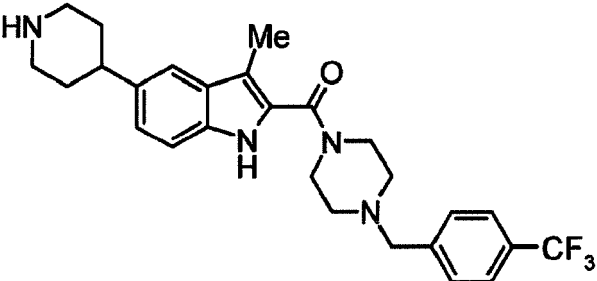
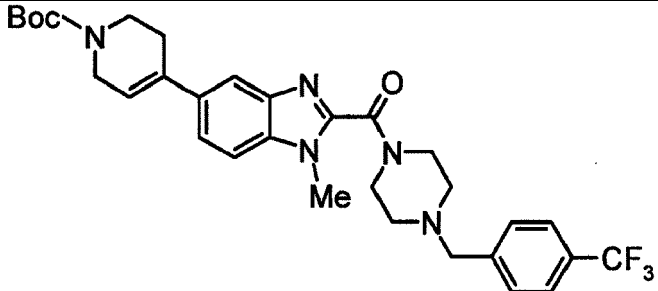
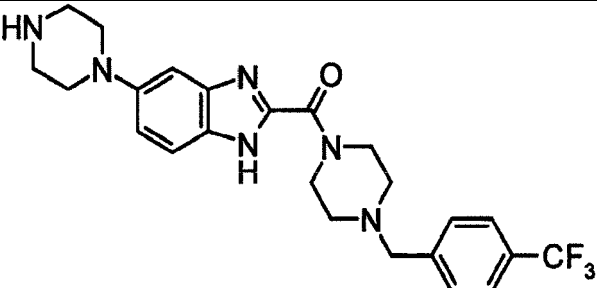
86	P21		APCI/ESI+: 473
----	-----	--	----------------

[Tabla 20]

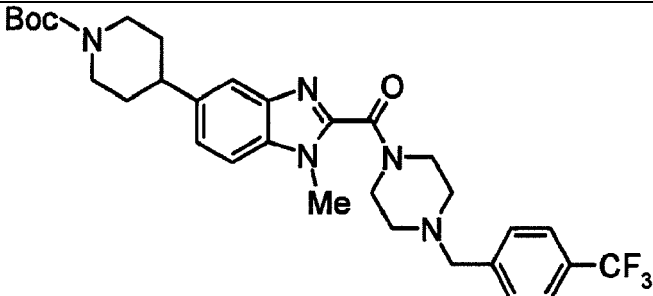
Pre	Sin	Estr	Dat
87	P21		APCI/ESI+: 473
88	P21		ESI+: 471
89	P21		ESI+: 490
90	P25		ESI-: 357
91	P1		ESI+ 467, 469

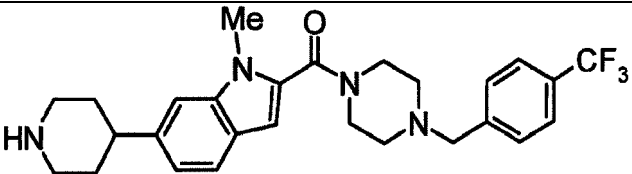
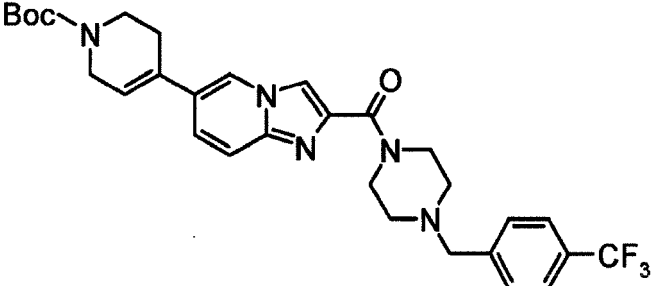
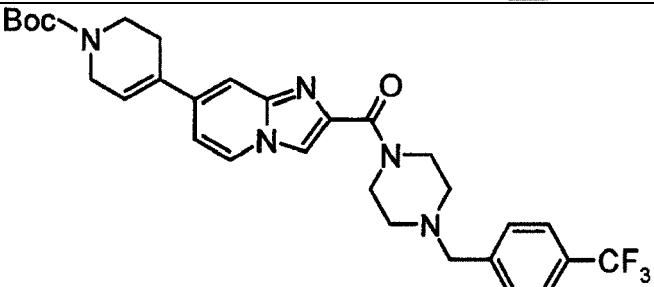
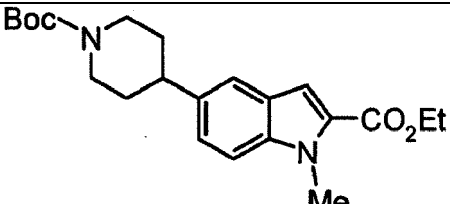
5 [Tabla 21]

Pre	Sin	Estr	Dat
-----	-----	------	-----

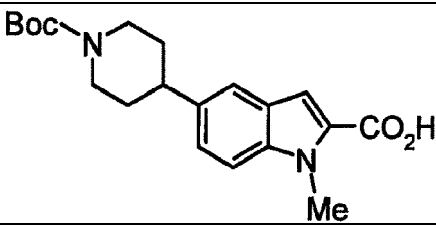
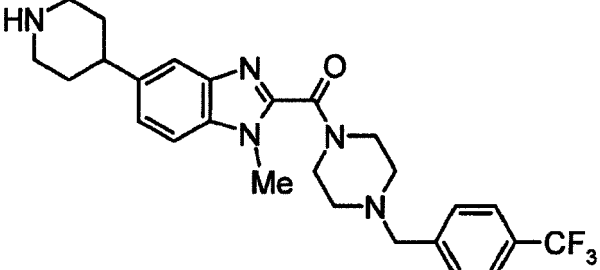
92	P92		ESI+: 467, 469
93	P1		ESI+: 585
94	P21		ESI+: 485
95	P9		APCI/ESI+: 584
96	P21		APCI/ESI+: 473

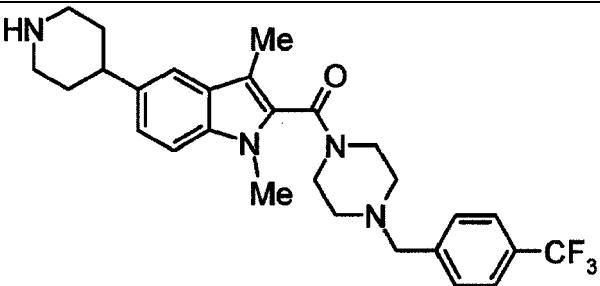
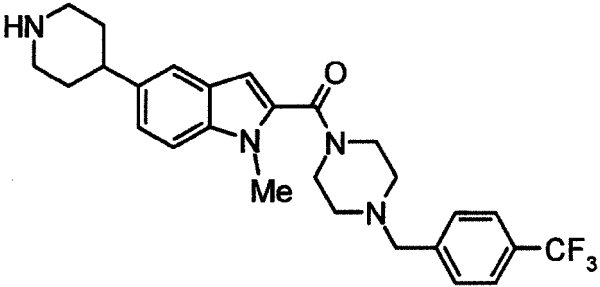
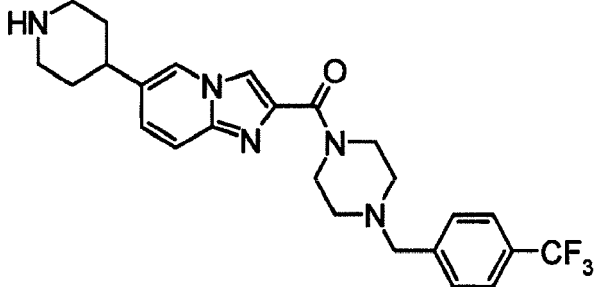
[Tabla 22]

Pre	Sín	Estr	Dat
97	P17		APCI/ESI+: 586

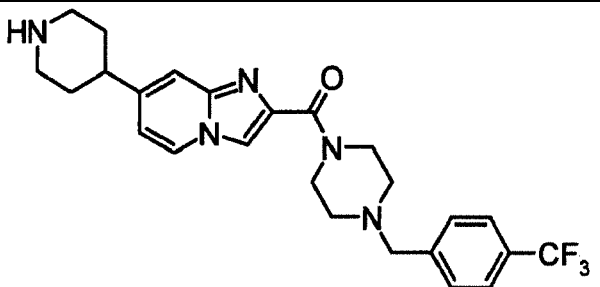
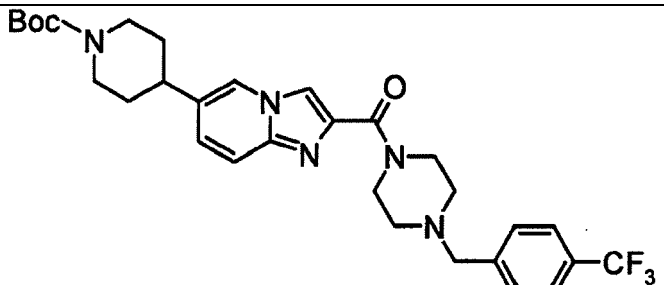
98	P21		ESI+: 485
99	P9		ESI+: 570
100	P100		ESI+: 570
101	P29		ESI+: 409 [M+Na]+

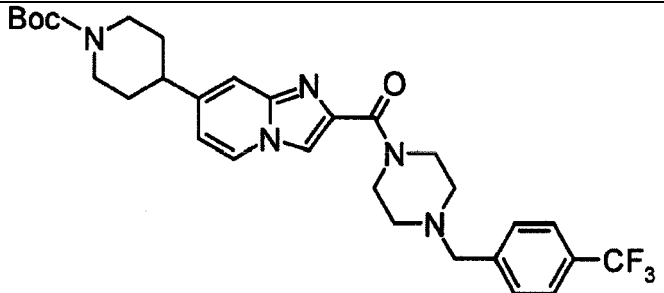
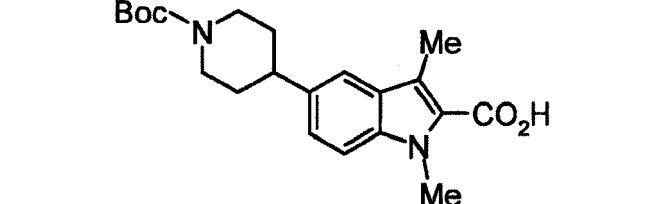
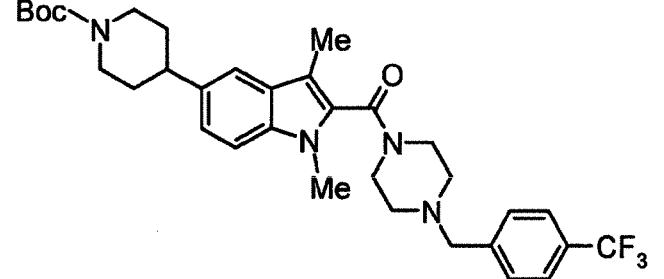
[Tabla 23]

Pre	Sin	Estr	Dat
102	P25		APCI/ESI-: 357
103	P21		ESI+: 486

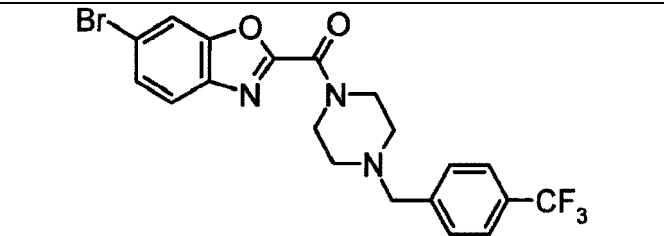
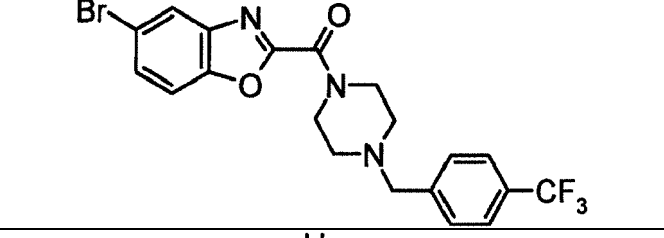
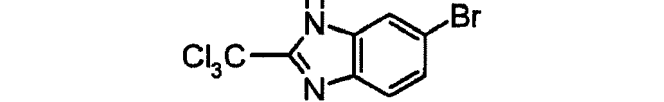
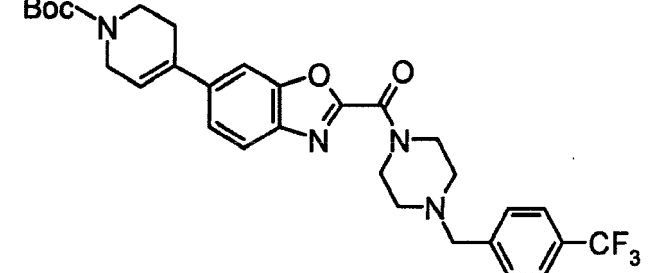
104	P21		APCI/ESI+: 499
105	P21		ESI+: 485
106	P21		ESI+: 472

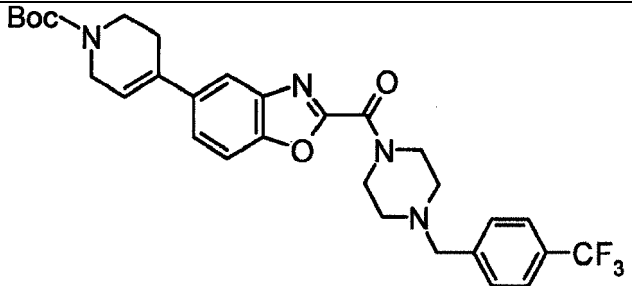
[Tabla 24]

Pre	Sín	Estr	Dat
107	P107		ESI+: 472
108	P17		ESI+: 572

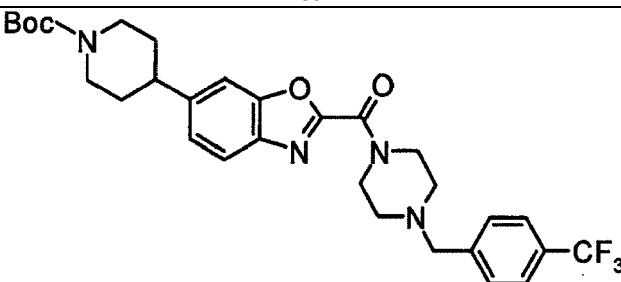
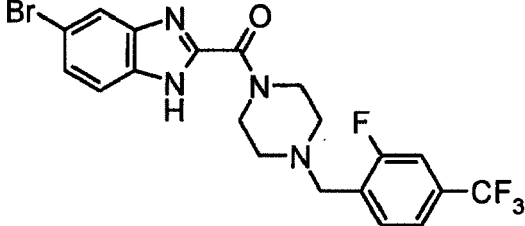
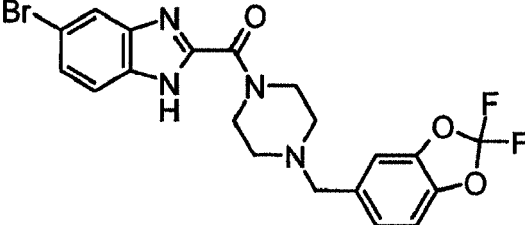
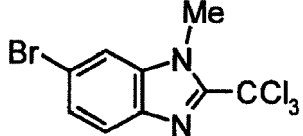
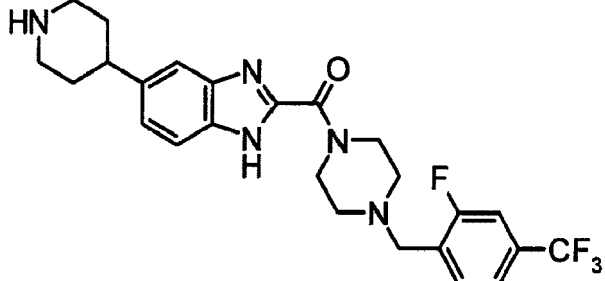
109	P109		ESI+: 572
110	P25		ESI-: 371
111	P4		ESI+: 599

[Tabla 25]

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

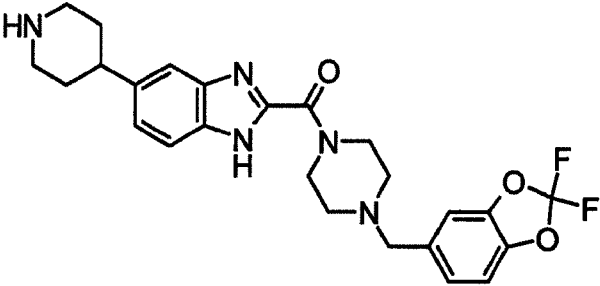
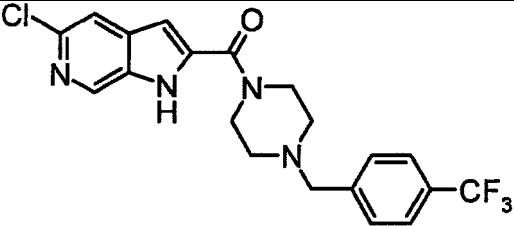
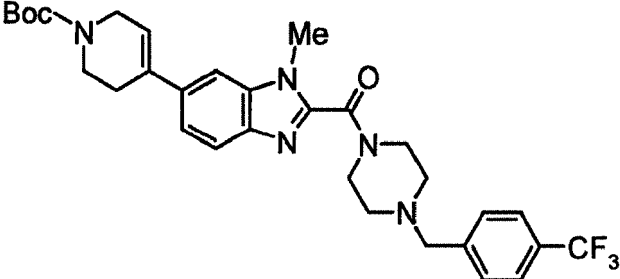
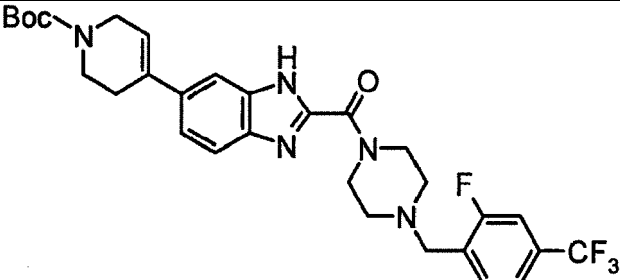
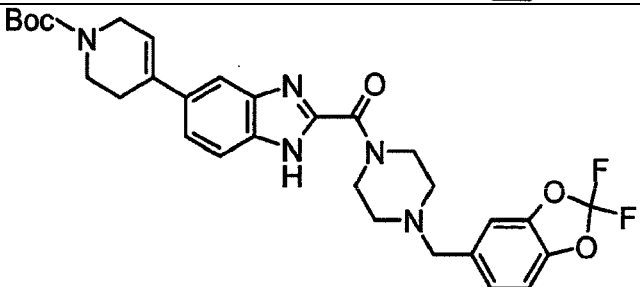
116	P9		ESI+: 571
-----	----	--	-----------

[Tabla 26]

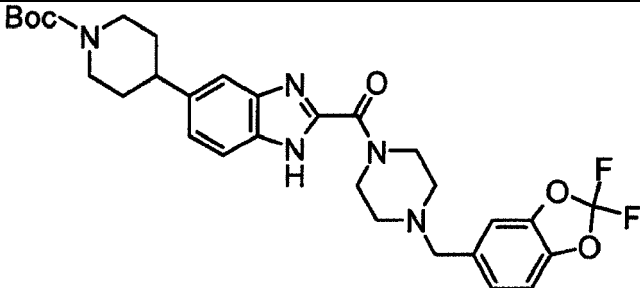
Pre	Sín	Estr	Dat
117	P17		ESI+: 595 [M+Na]⁺
118	P1		ESI+: 485, 487
119	P1		ESI+: 479, 481
120	P36		ESI+: 327, 329, 331
121	P21		APCI/ESI+: 490

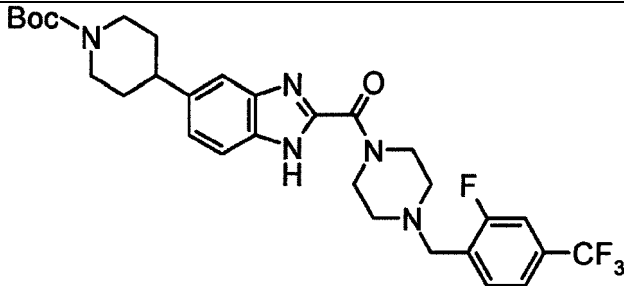
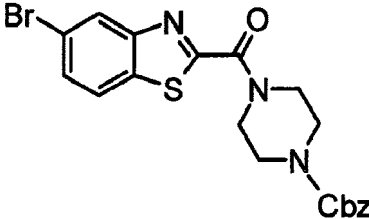
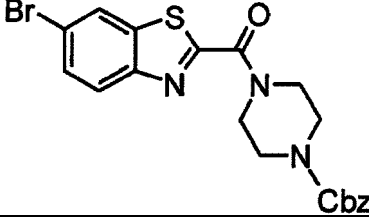
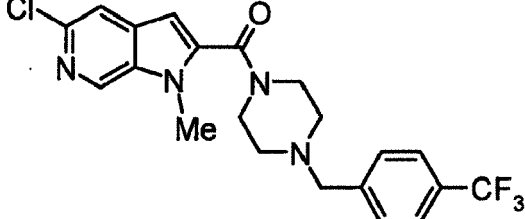
5 [Tabla 27]

Pre	Sín	Estr	Dat
-----	-----	------	-----

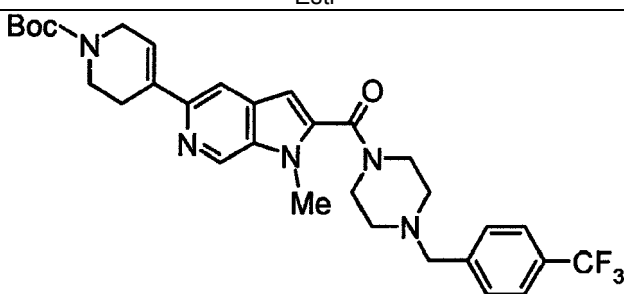
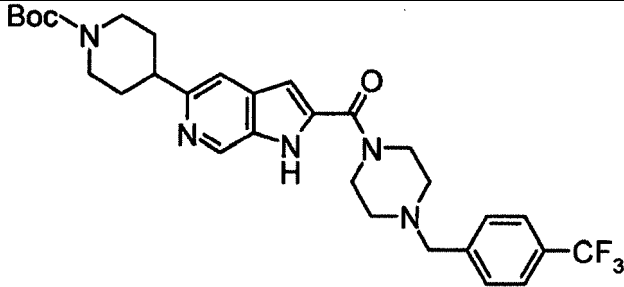
122	P21		ESI+: 484
123	P1		ESI+: 423, 425
124	P9		ESI+: 584
125	P9		ESI+: 588
126	P9		ESI+: 582

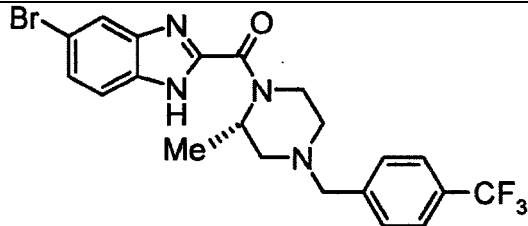
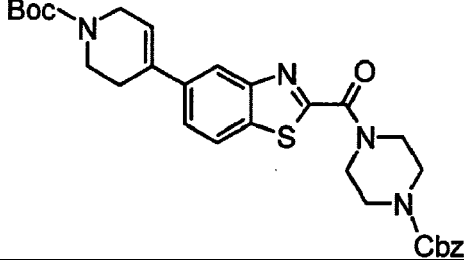
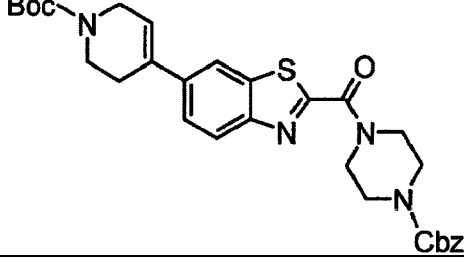
[Tabla 28]

Pre	Sín	Estr	Dat
127	P17		APCI/ESI-: 582

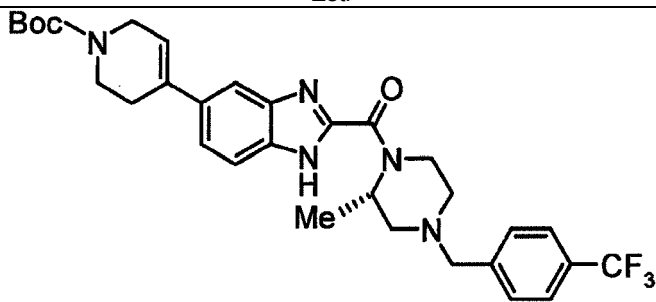
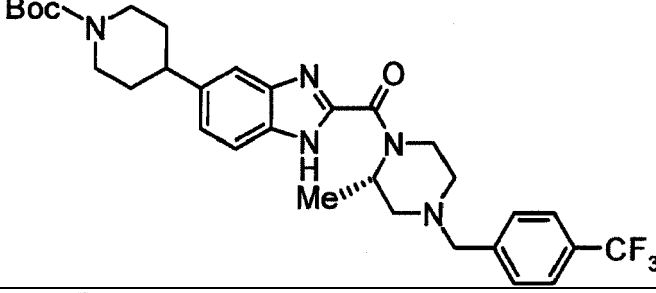
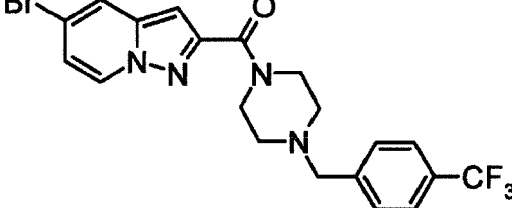
128	P17		ESI+: 590
129	P4		APCI/ESI+: 460,462
130	P4		APCI/ESI+: 460,462
131	P30		APCI/ESI+: 437

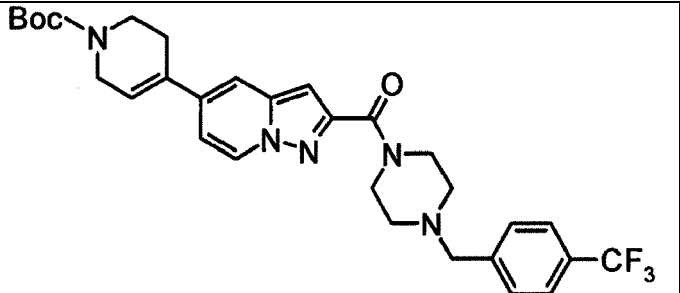
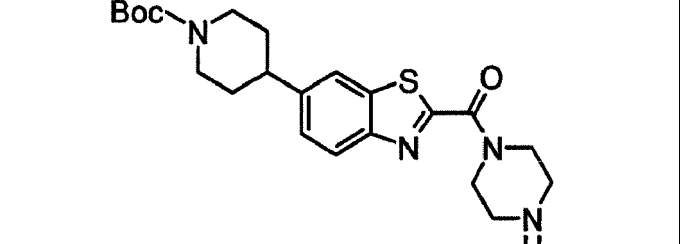
[Tabla 29]

Pre	Sín	Estr	Dat
132	P12		ESI+: 584
133	P17		ESI+: 572

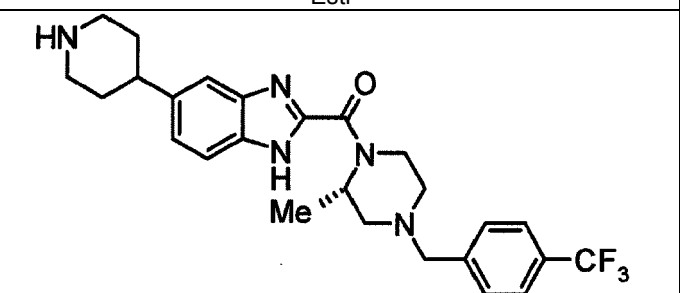
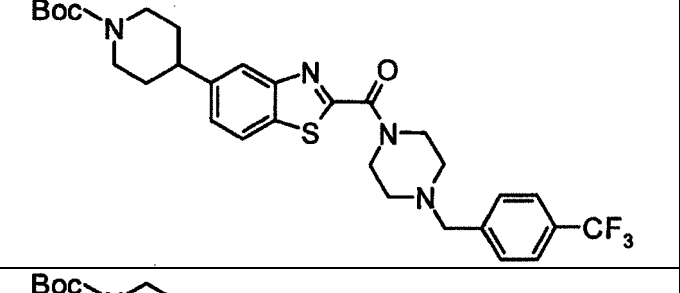
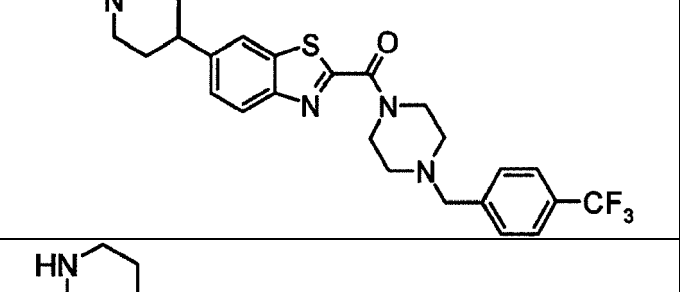
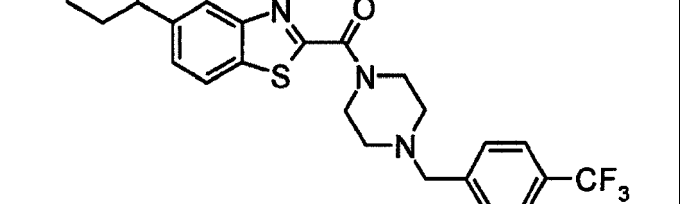
134	P3		ESI+: 481, 483
135	P9		APCI/ESI+: 563
136	P9		APCI/ESI+: 563

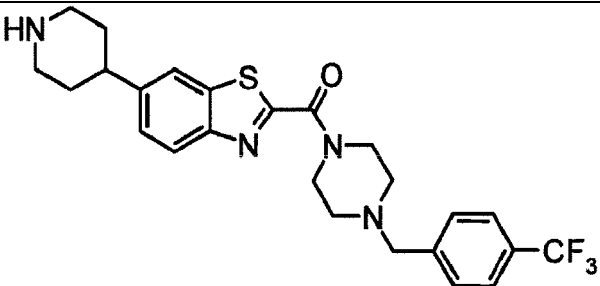
[Tabla 30]

Pre	Sín	Estr	Dat
137	P9		ESI+: 584
138	P17		ESI+: 586
139	P1		ESI+: 467, 469

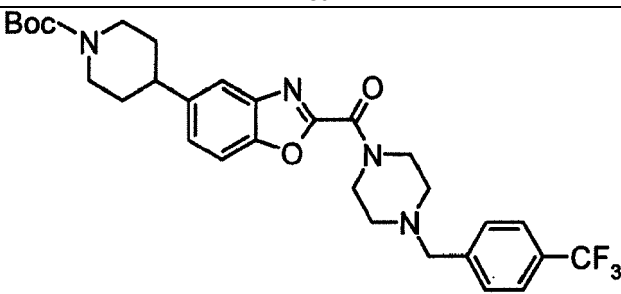
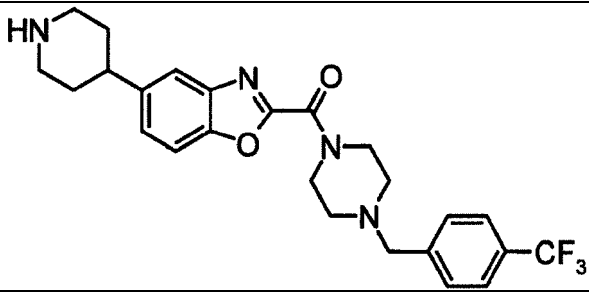
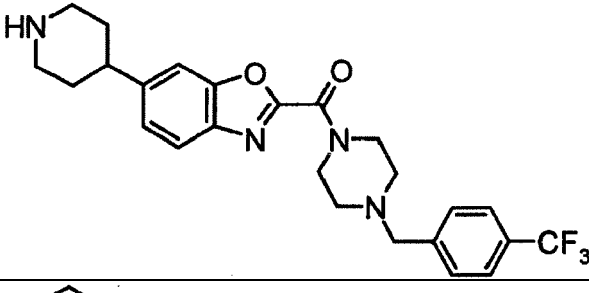
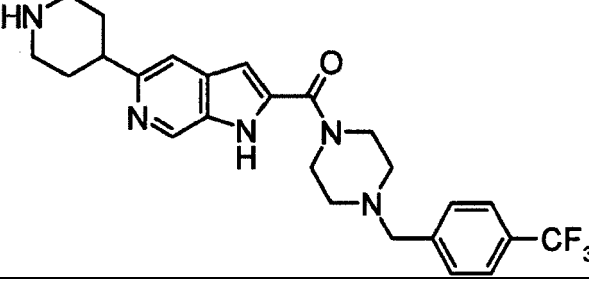
140	P9		ESI+: 570
141	P16		ESI+: 431

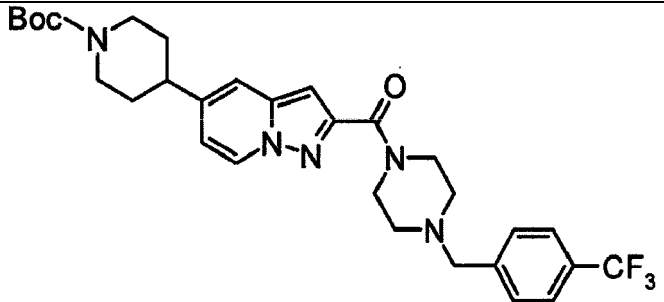
[Tabla 31]

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

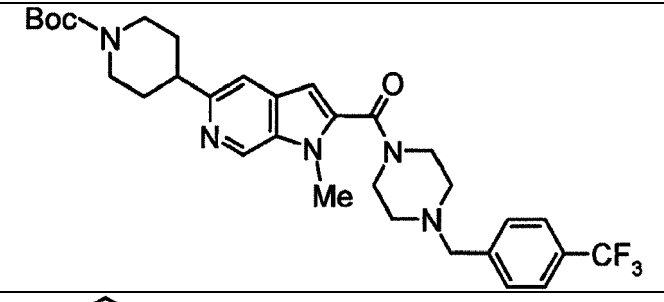
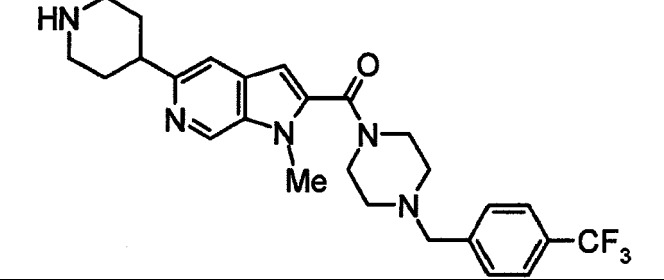
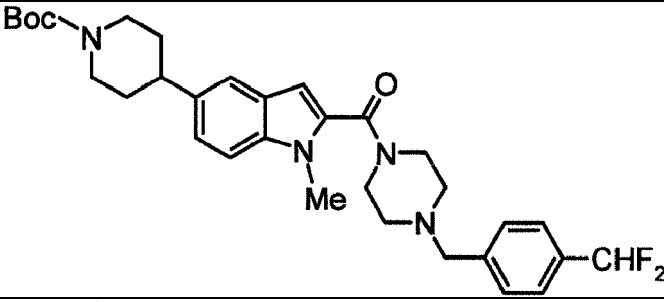
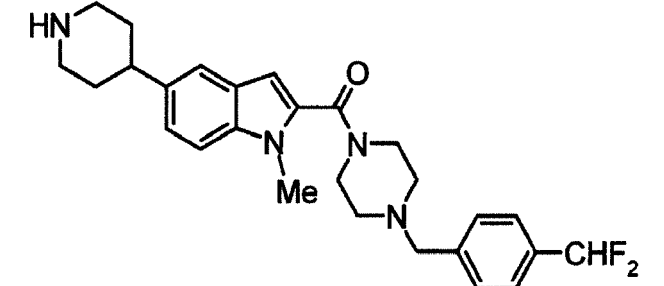
146	P21		ESI+: 489
-----	-----	--	-----------

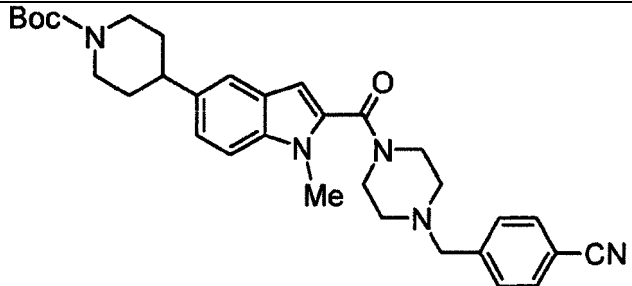
[Tabla 32]

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

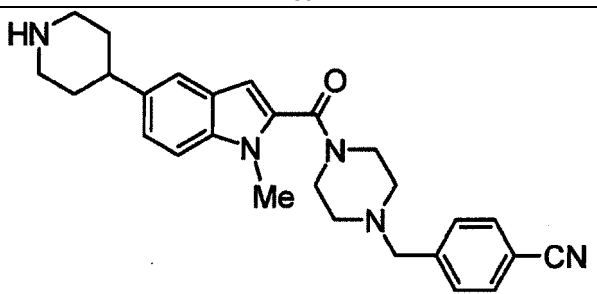
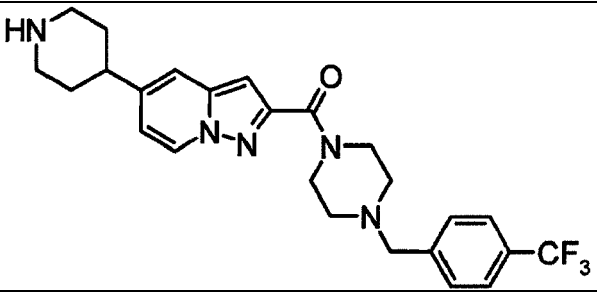
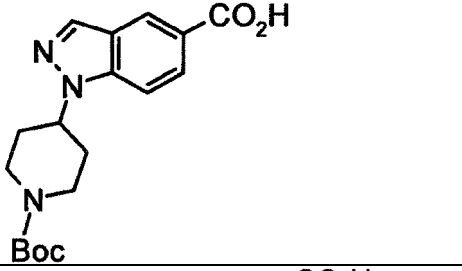
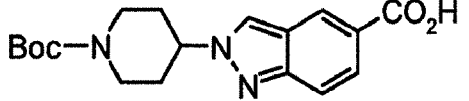
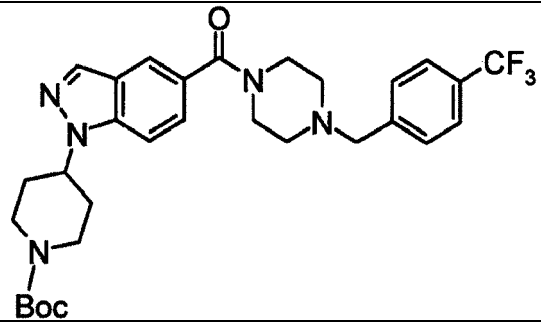
151	P15		ESI+: 572
-----	-----	--	-----------

[Tabla 33]

Pre	Sín	Estr	Dat
152	P17		ESI+: 586
153	P21		ESI+: 486
154	P4		ESI+: 567
155	P21		ESI+: 467

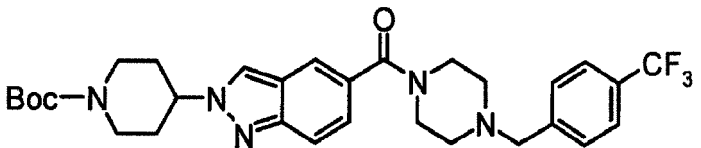
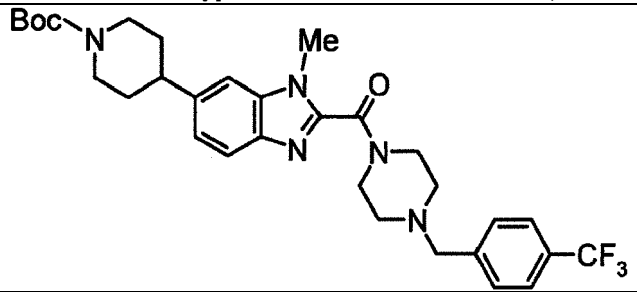
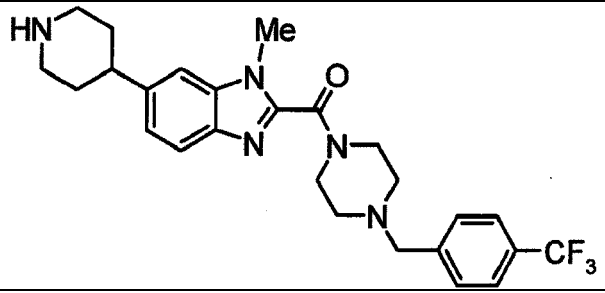
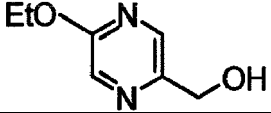
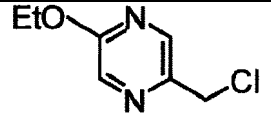
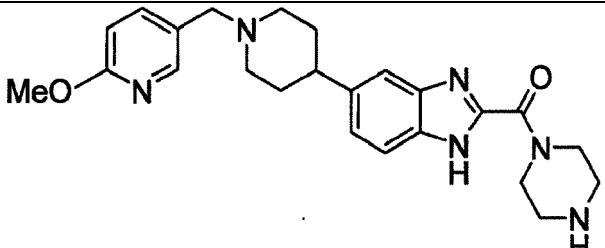
156	P4		ESI+: 542
-----	----	--	-----------

[Tabla 34]

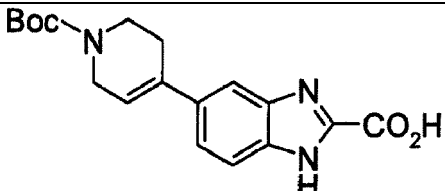
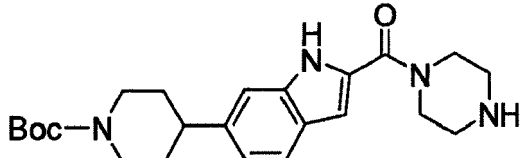
Pre	Sín	Estr	Dat
157	P21		ESI+: 442
158	P21		ESI+: 472
159	P25		ESI-: 344
160	P25		ESI-: 344
161	P1		ESI+: 572

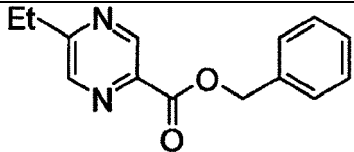
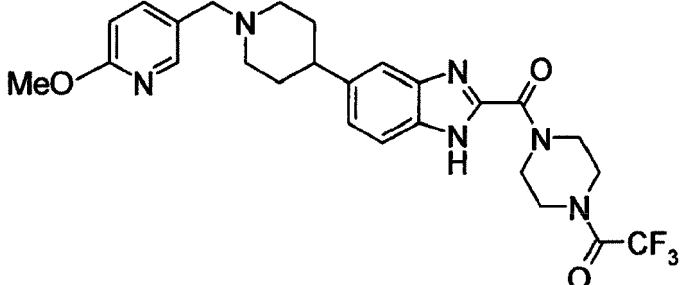
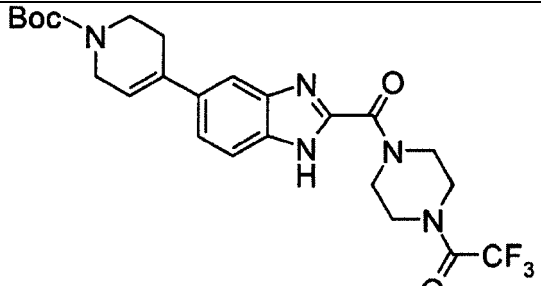
5 [Tabla 35]

Pre	Sín	Estr	Dat
-----	-----	------	-----

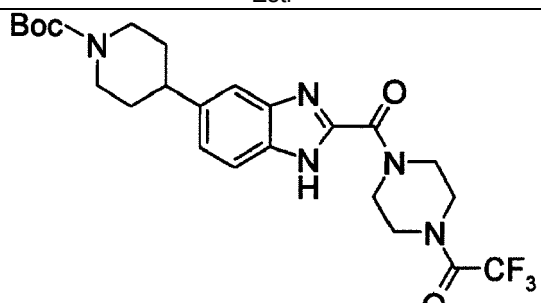
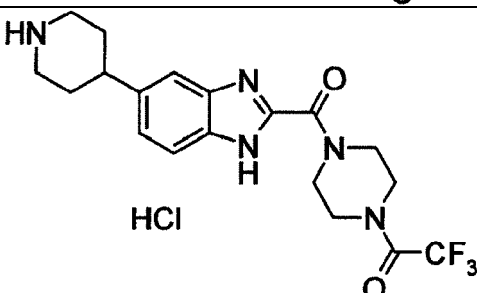
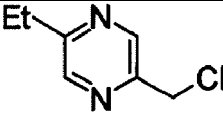
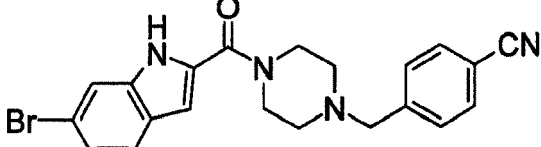
162	P1		ESI+: 572
163	P17		APCI/ESI+: 586
164	P21		APCI/ESI+: 486
165	P165		ESI+: 155
166	P166		ESI+: 173, 175
167	P167		ESI+: 435

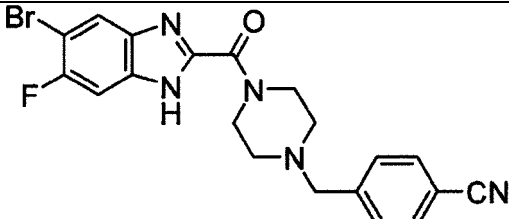
[Tabla 36]

Pre	Sín	Estr	Dat
168	P168		ESI+: 344
169	P169		ESI-: 411

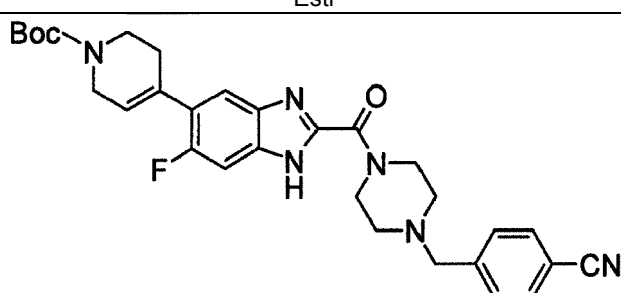
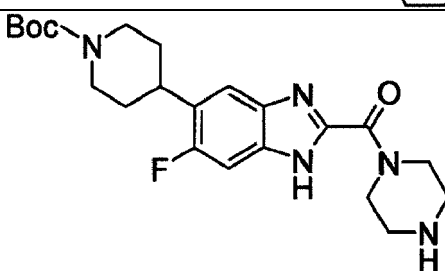
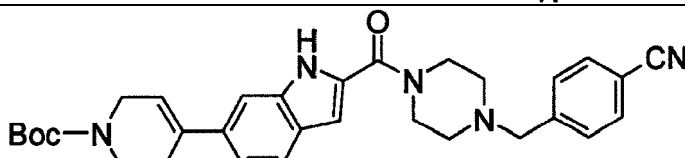
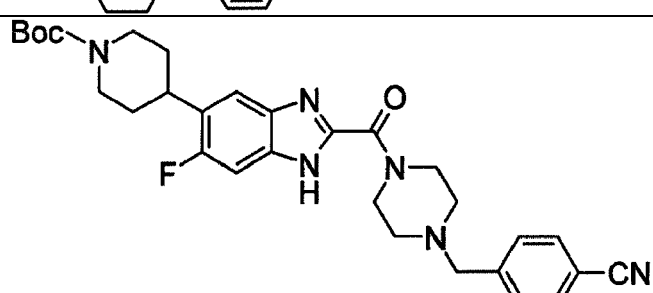
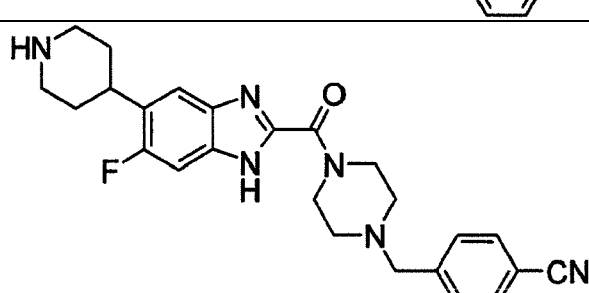
170	P170		ESI+: 243
171	P171		ESI+: 531
172	P1		ESI+: 508

[Tabla 37]

Pre	Sín	Estr	Dat
173	P15		ESI+: 510
174	P20		ESI+: 410
175	P166		ESI+: 157, 159
176	P1		ESI+: 423, 425

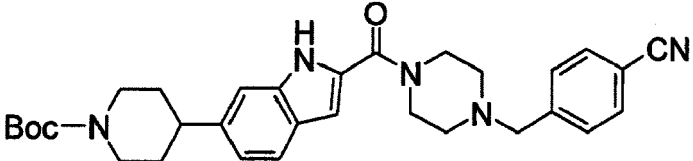
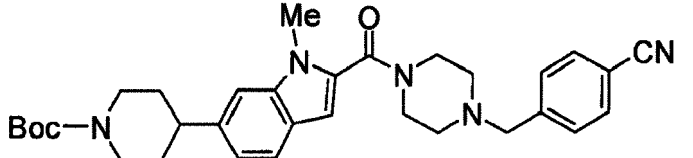
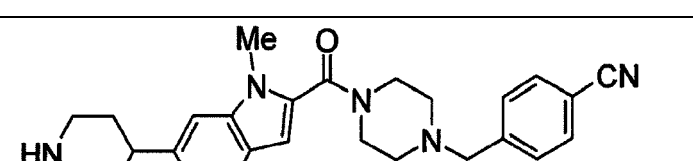
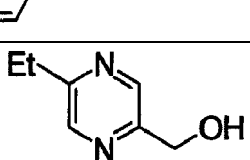
177	P1		ESI+: 442, 444
-----	----	--	----------------

[Tabla 38]

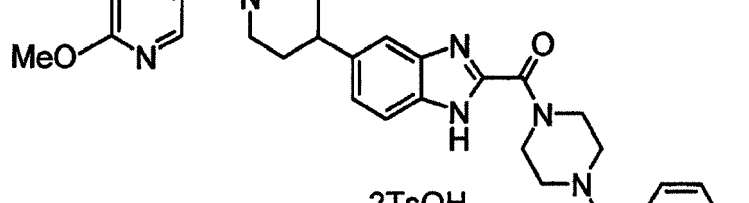
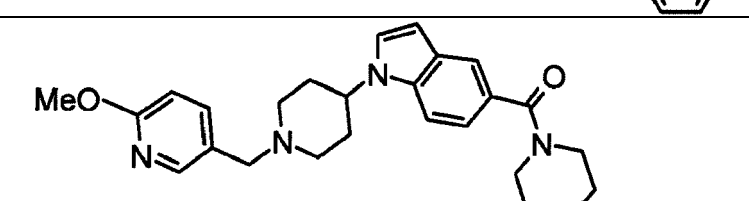
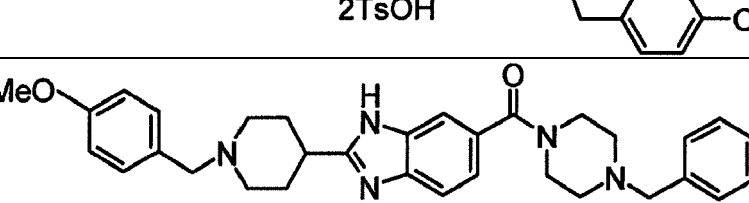
Pre	Sín	Estr	Dat
178	P9		ESI+: 545
179	P169		ESI+: 432
180	P9		ESI+: 526
181	P33		ESI+: 547
182	P21		ESI+: 447

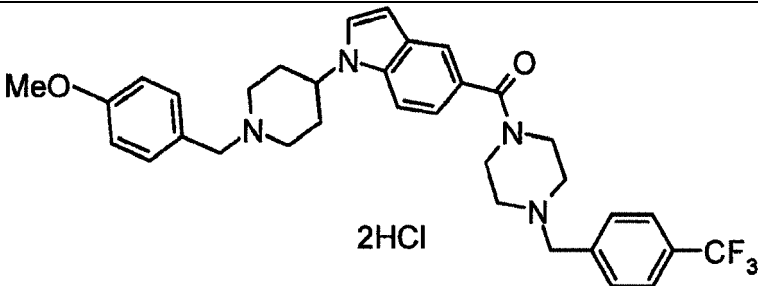
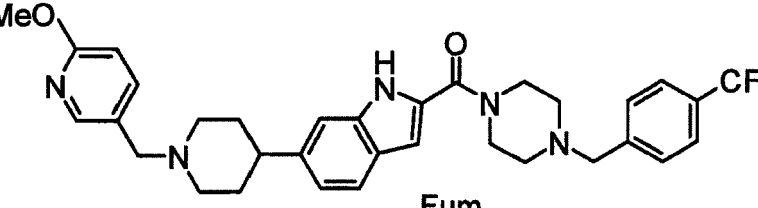
5 [Tabla 39]

Pre	Sín	Estr	Dat
-----	-----	------	-----

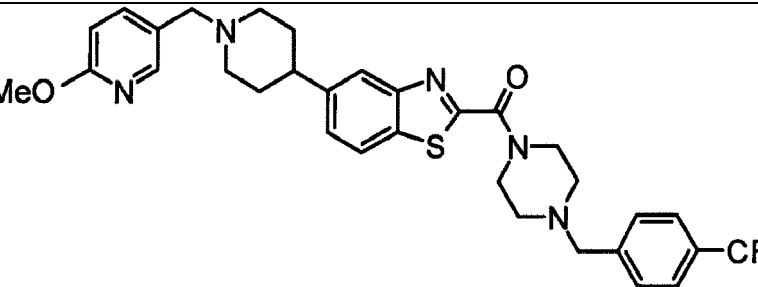
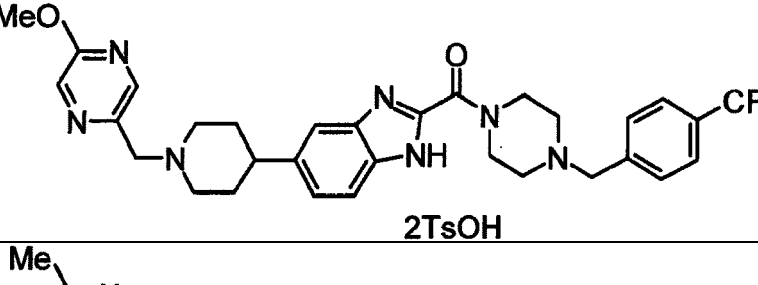
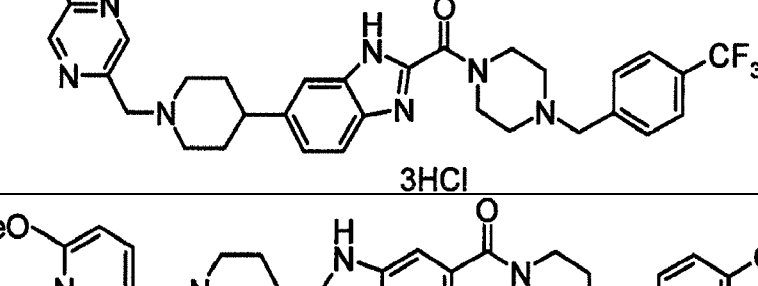
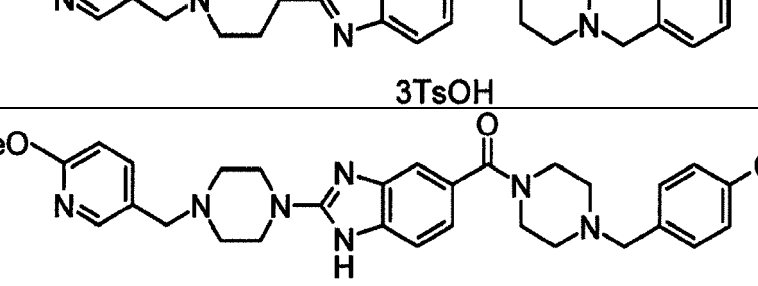
183	P33		ESI-: 526
184	P30		ESI+: 542
185	P21		ESI+: 442
186	P165		ESI+: 139

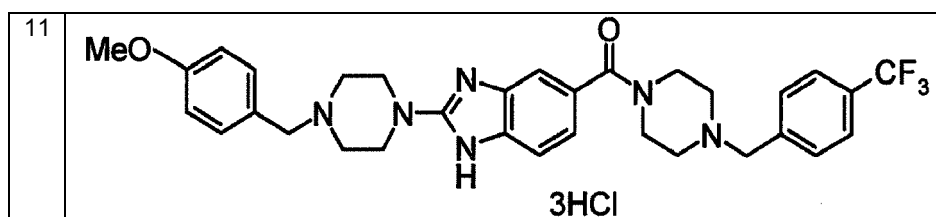
[Tabla 40]

Ej	Estr
1	 2TsOH
2	 2TsOH
3	 2HCl

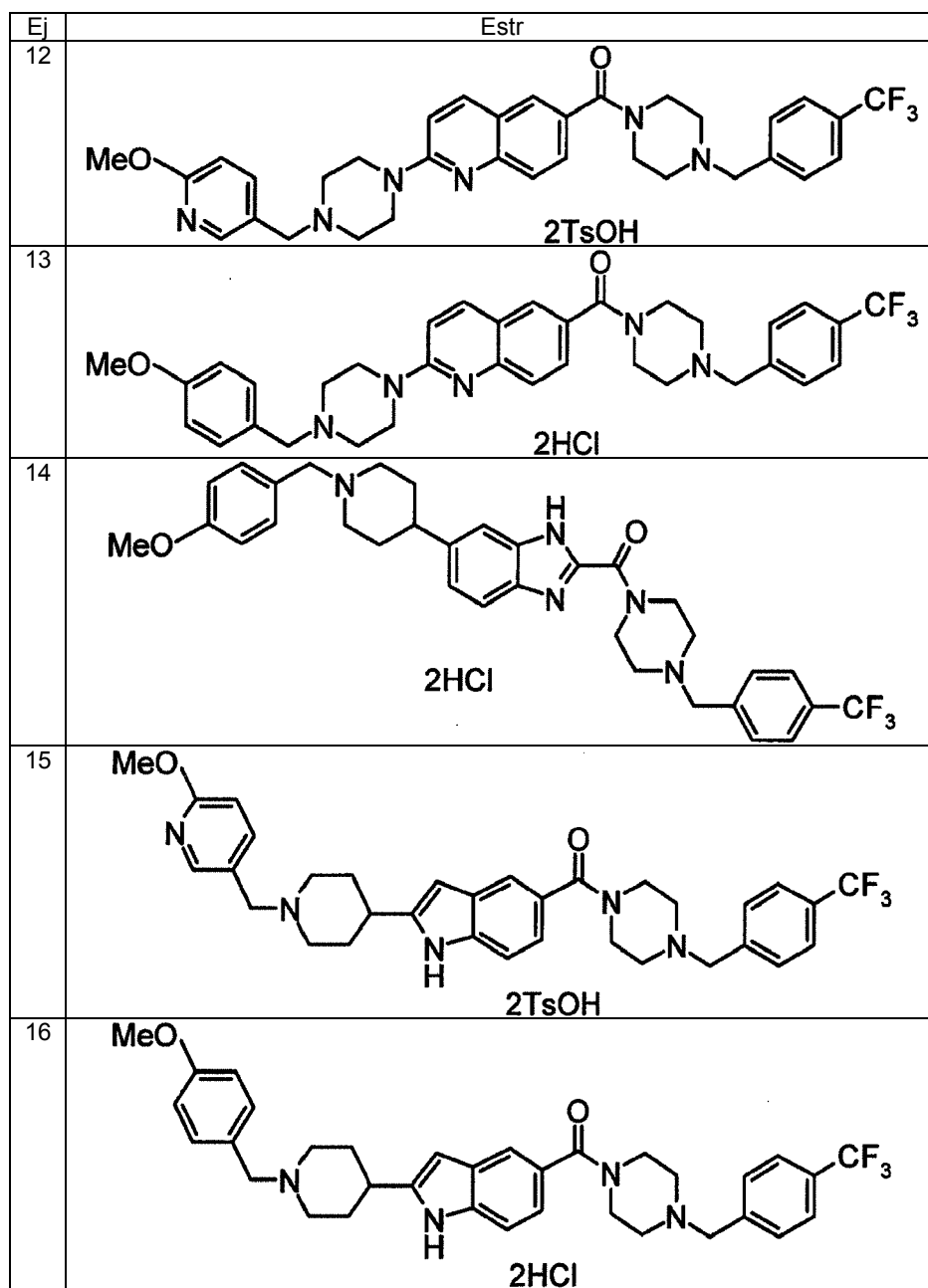
4	 2HCl
5	 Fum

[Tabla 41]

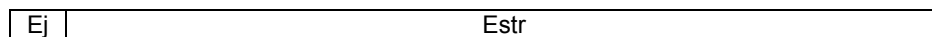
Ej	Estr
6	 2TsOH
7	 3HCl
8	 3TsOH
9	 2TsOH

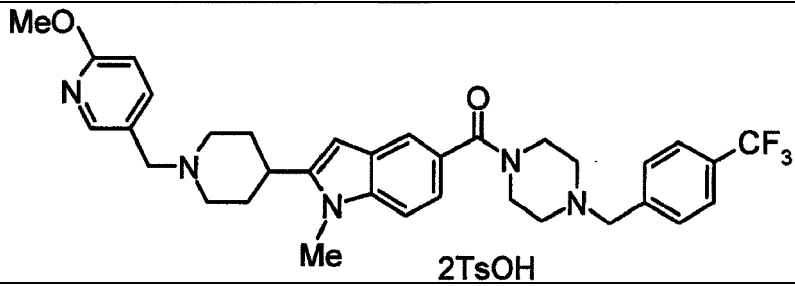
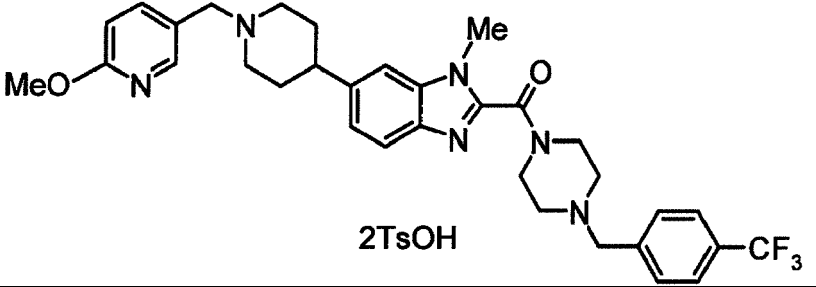
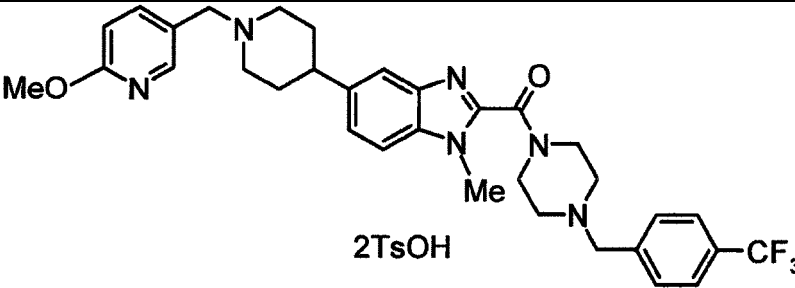
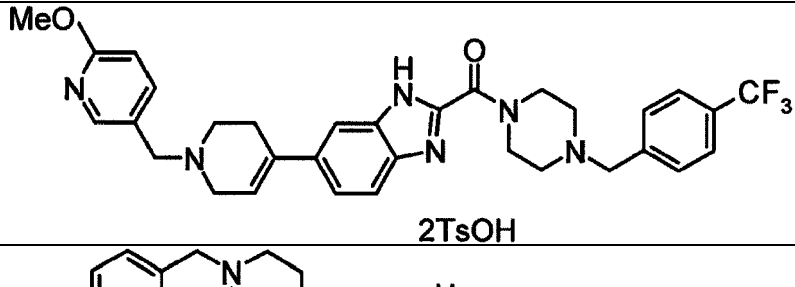
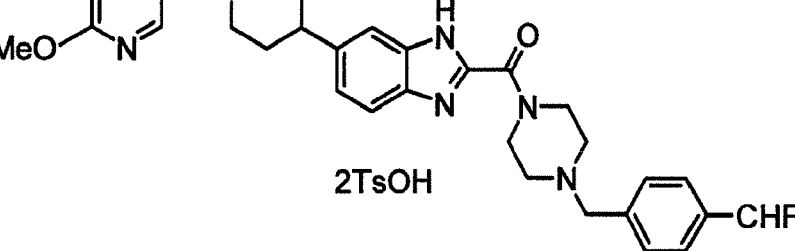


[Tabla 42]

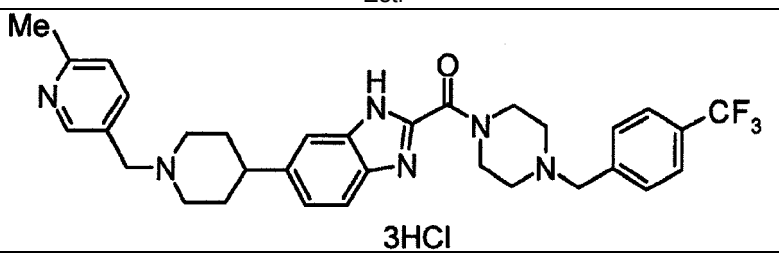


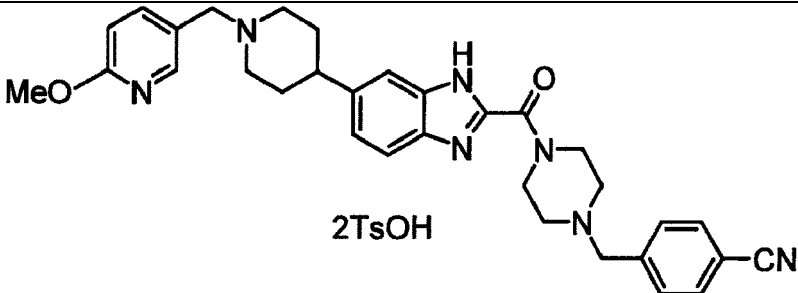
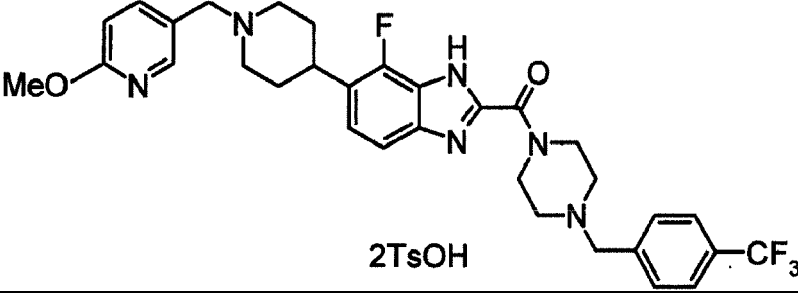
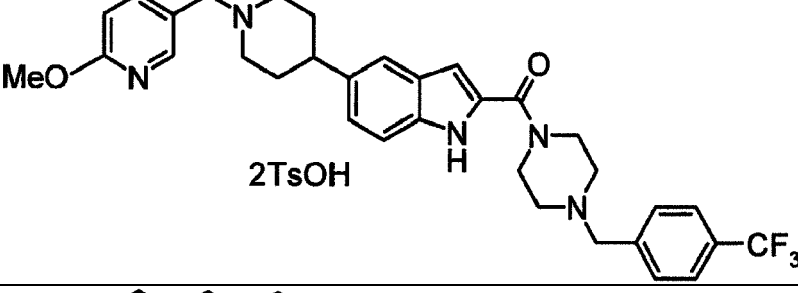
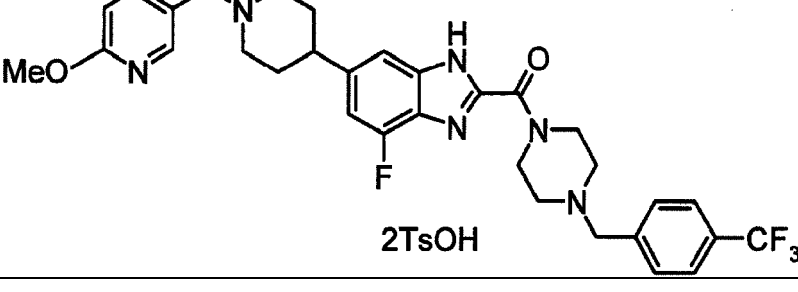
5 [Tabla 43]



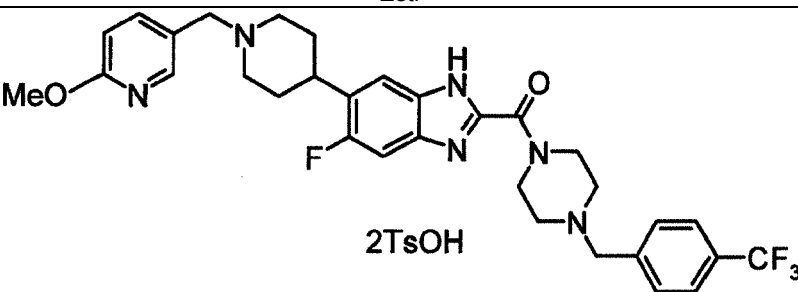
17	 2TsOH
18	 2TsOH
19	 2TsOH
20	 2TsOH
21	 2TsOH

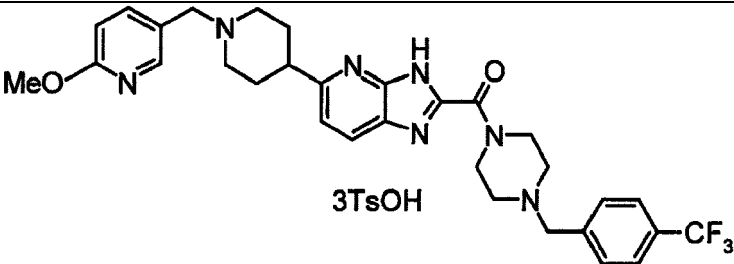
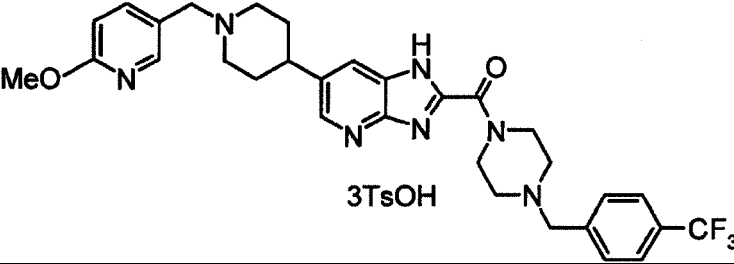
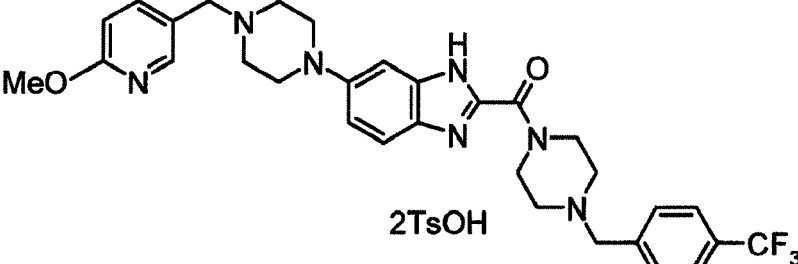
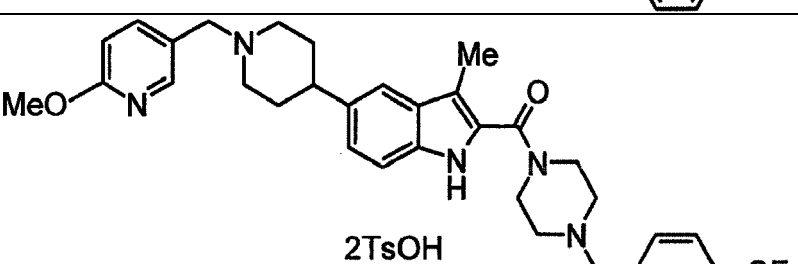
[Tabla 44]

Ej	Estr
22	 3HCl

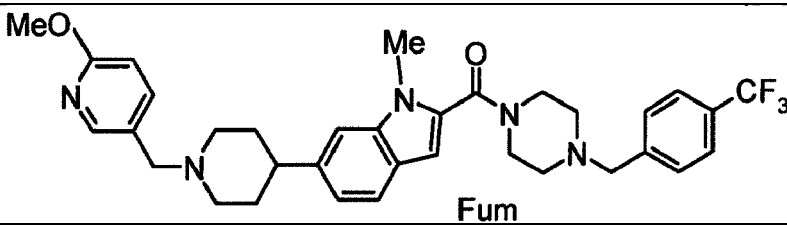
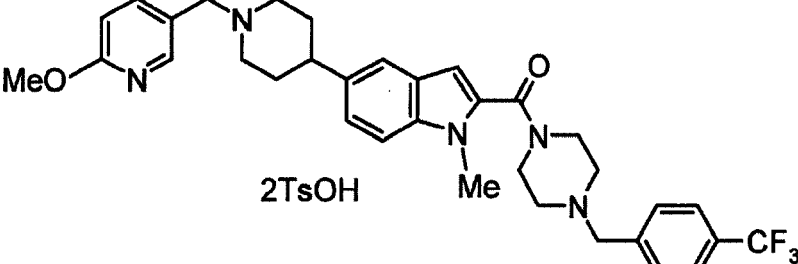
23	 2TsOH
24	 2TsOH
25	 2TsOH
26	 2TsOH

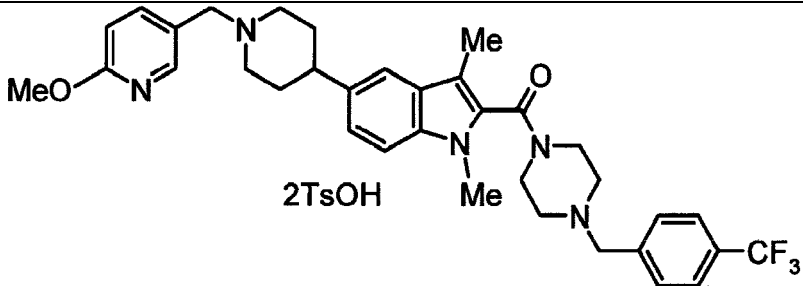
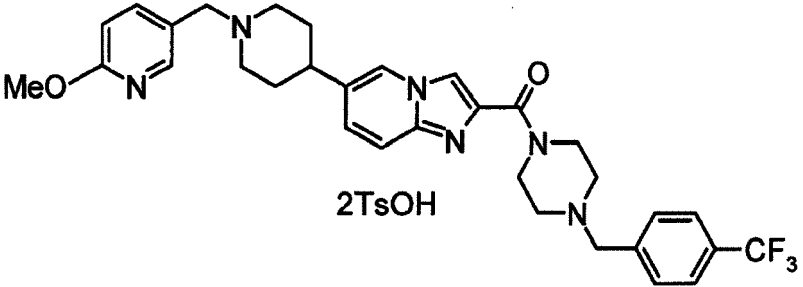
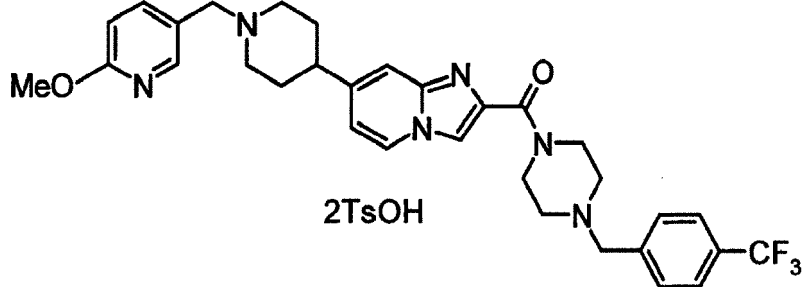
[Tabla 45]

Ej	Estr
27	 2TsOH

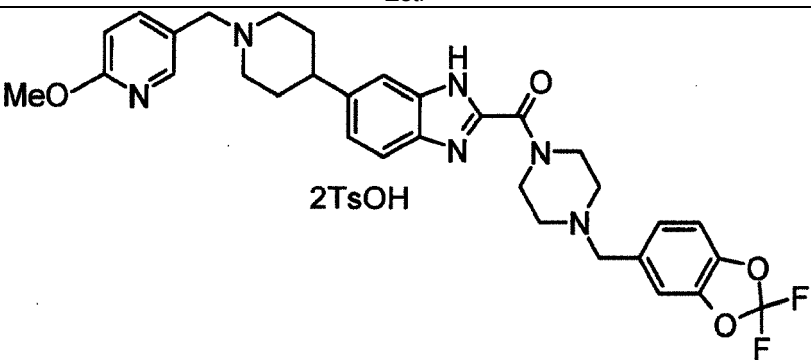
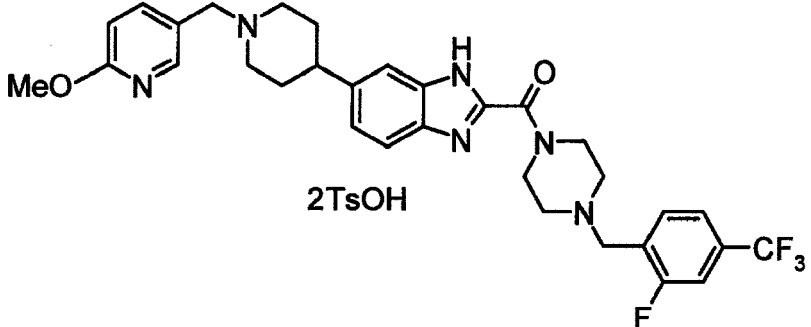
28	 3TsOH
29	 3TsOH
30	 2TsOH
31	 2TsOH

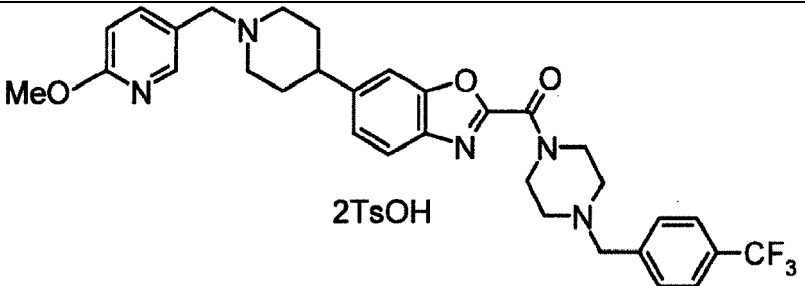
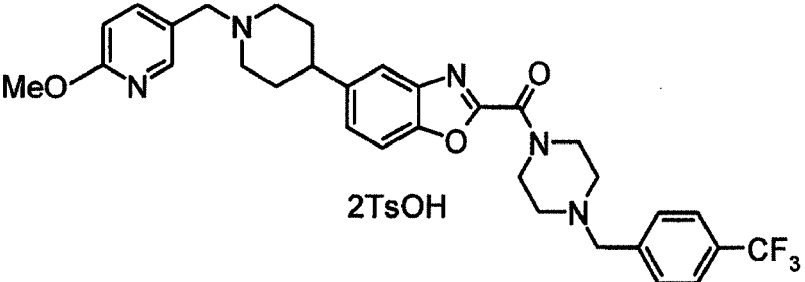
[Tabla 46]

Ej	Estr
32	 Fum
33	 2TsOH

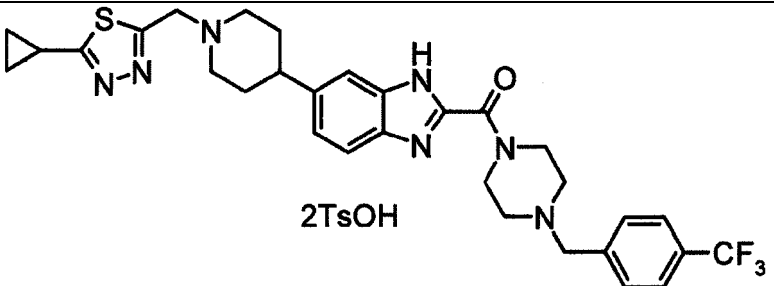
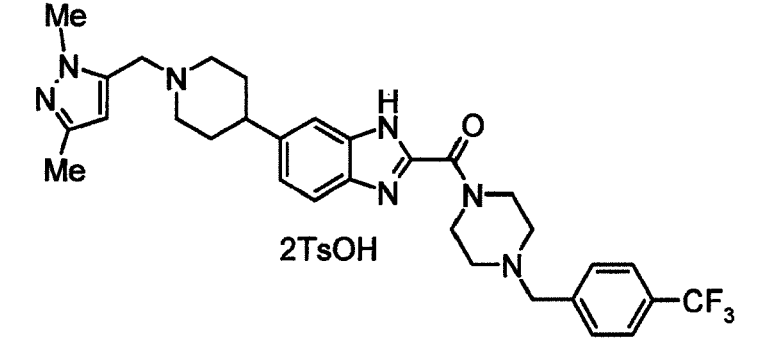
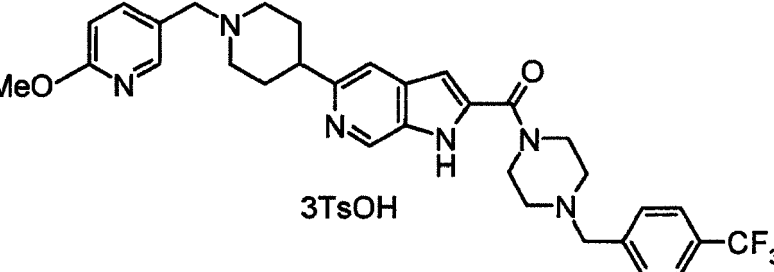
34	 2TsOH
35	 2TsOH
36	 2TsOH

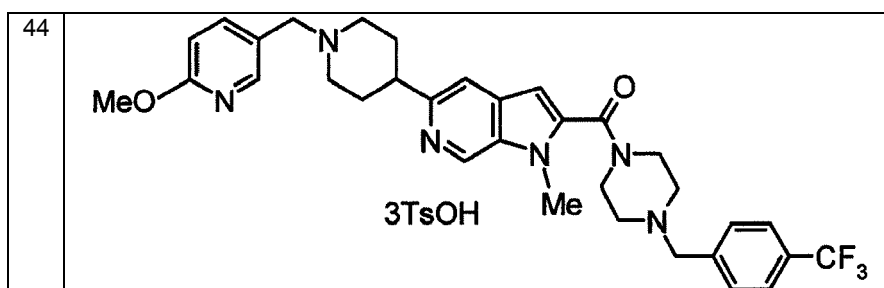
[Tabla 47]

Ej	Estr
37	 2TsOH
38	 2TsOH

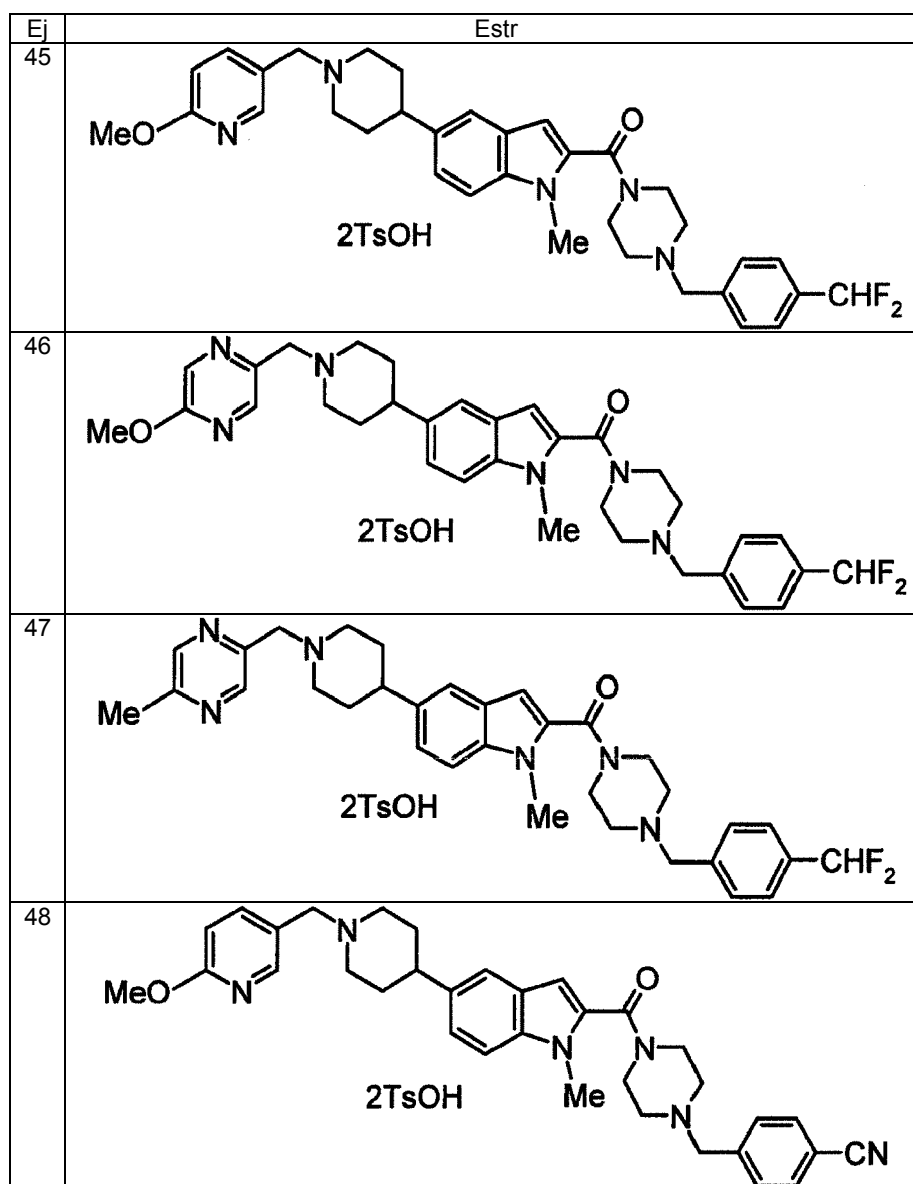
39	 2TsOH
40	 2TsOH

[Tabla 48]

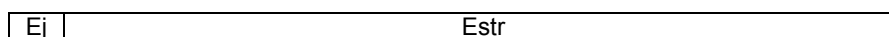
Ej	Estr
41	 2TsOH
42	 2TsOH
43	 3TsOH

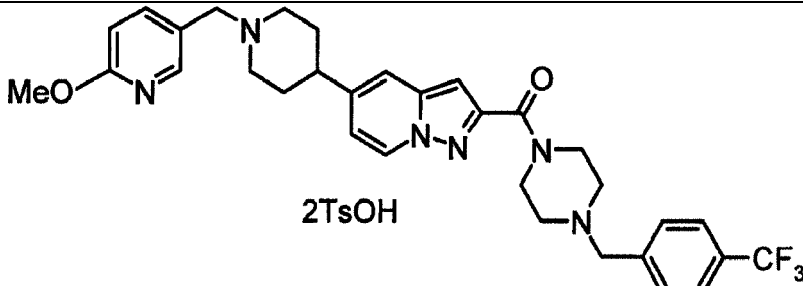
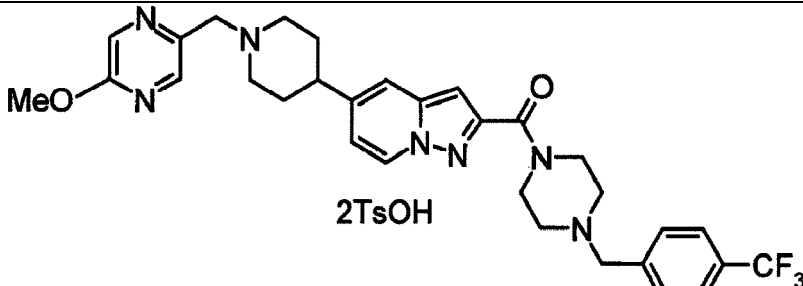
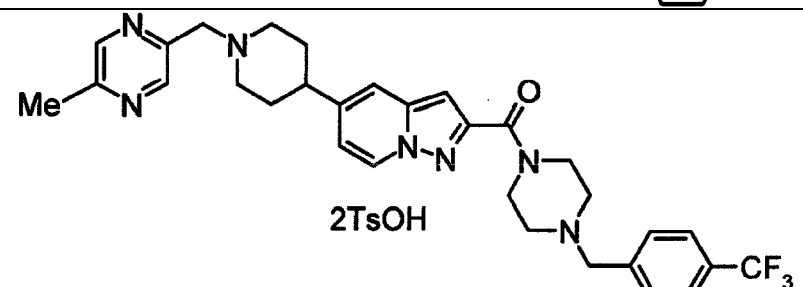
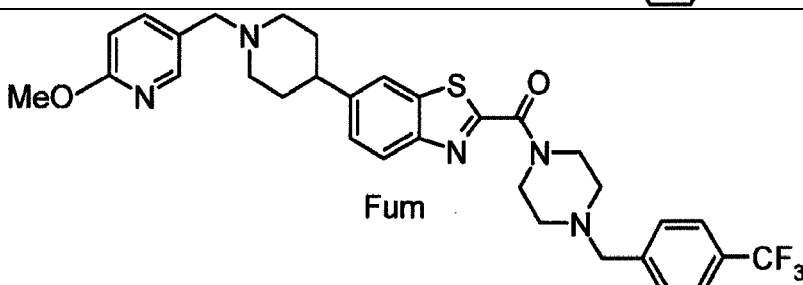
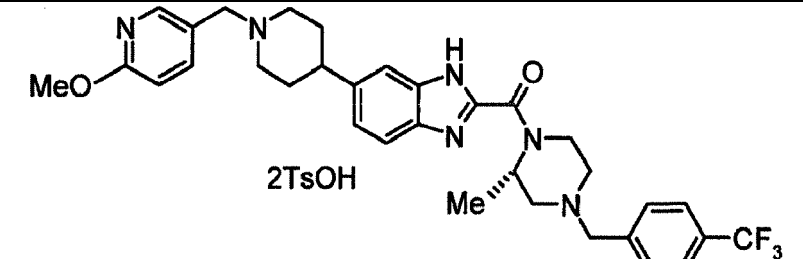


[Tabla 49]



5 [Tabla 50]



49	 2TsOH
50	 2TsOH
51	 2TsOH
52	 Fum
53	 2TsOH

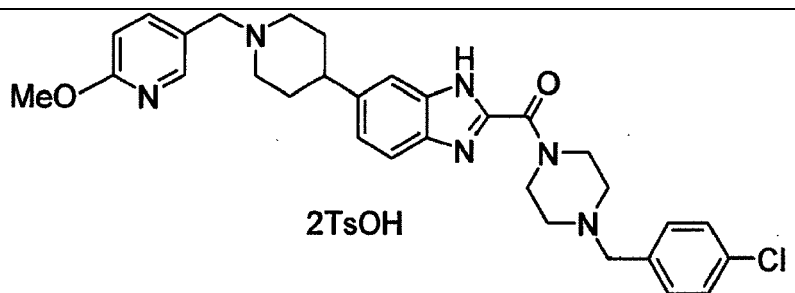
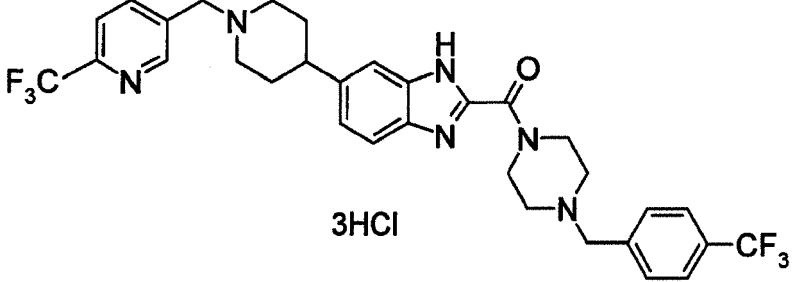
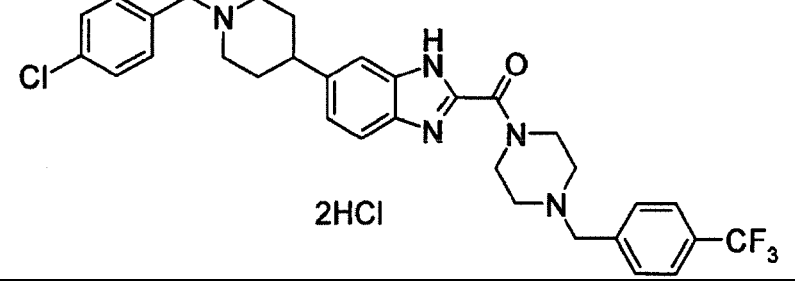
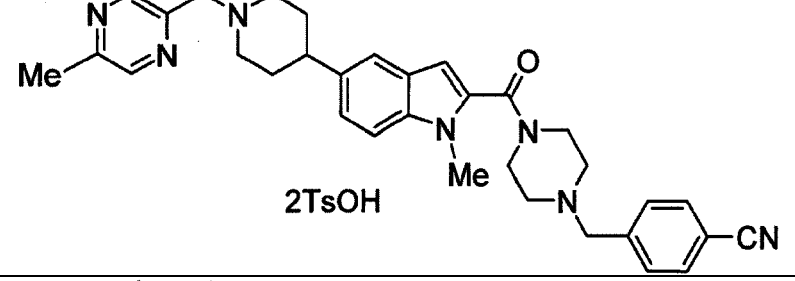
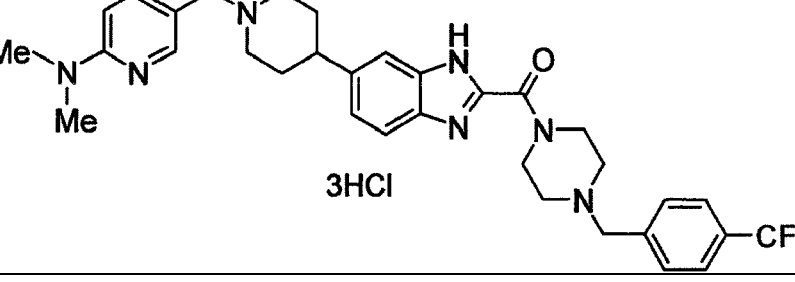
[Tabla 51]

Ej	Estr
----	------

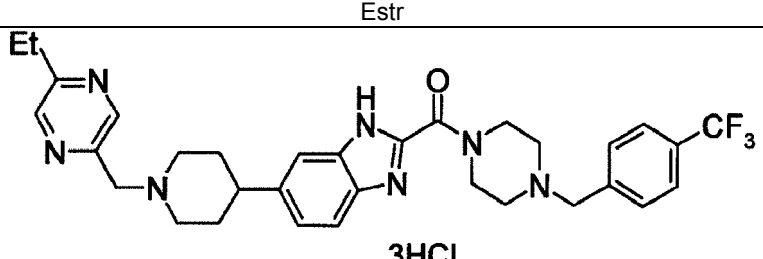
54	2TsOH
55	2TsOH
56	2TsOH
57	2TsOH
58	2TsOH

[Tabla 52]

Ej	Estr
----	------

59	 2TsOH
60	 3HCl
61	 2HCl
62	 2TsOH
63	 3HCl

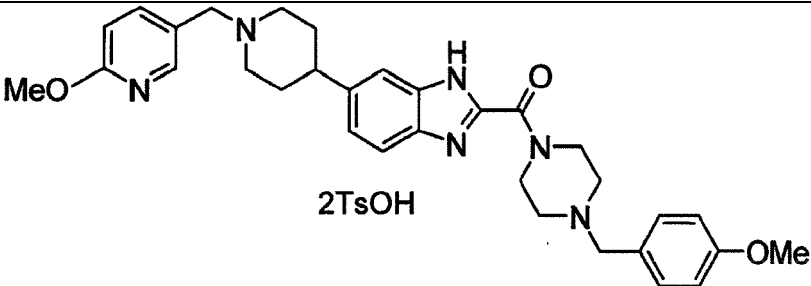
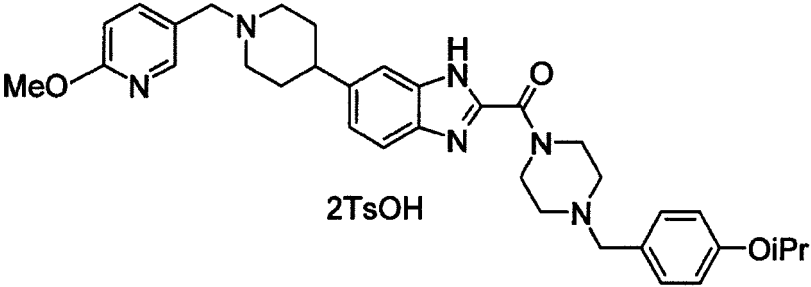
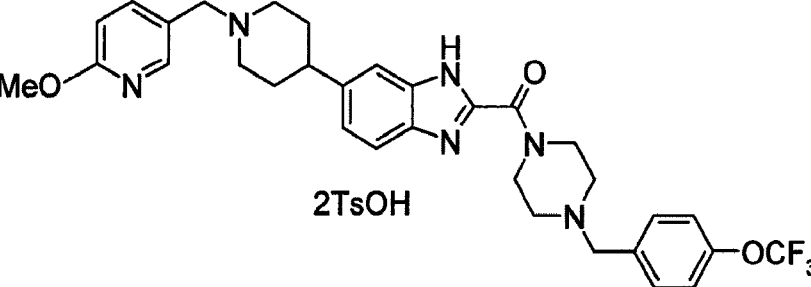
[Tabla 53]

Ej	Estr
64	 3HCl

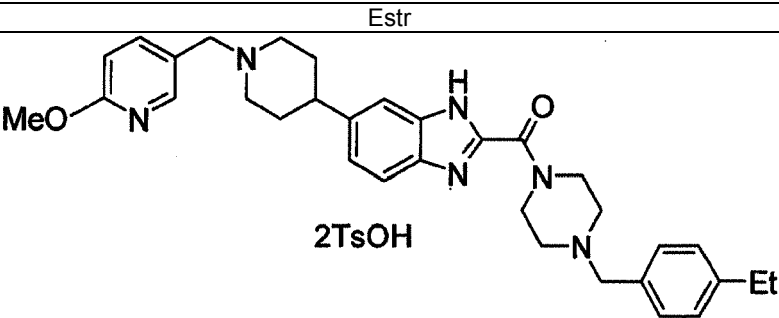
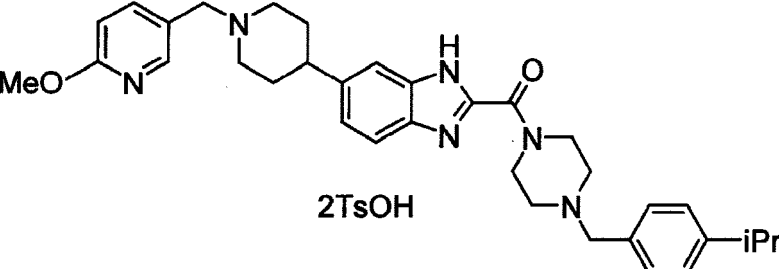
65	2TsOH
66	2TsOH
67	2TsOH
68	3TsOH

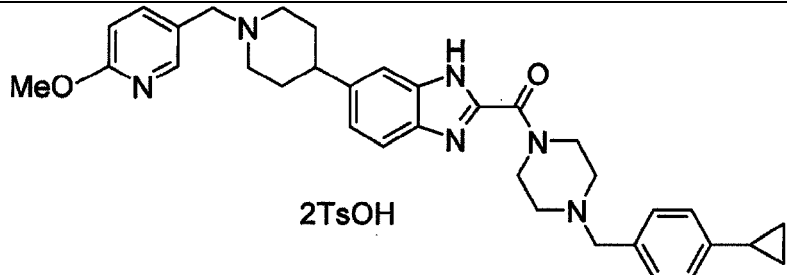
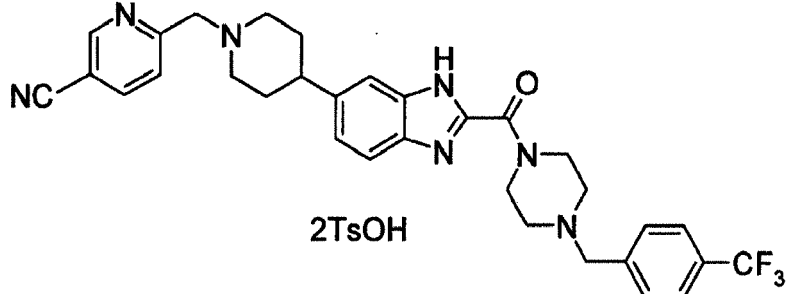
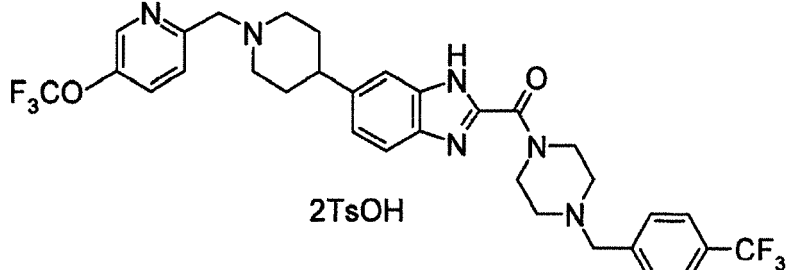
[Tabla 54]

Ej	Estr
69	2TsOH
70	2TsOH

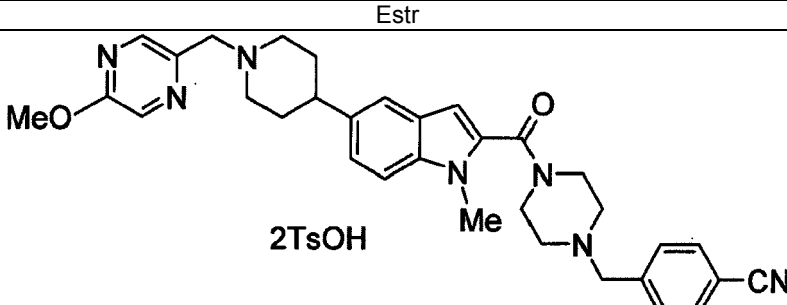
71	 2TsOH
72	 2TsOH
73	 2TsOH

[Tabla 55]

Ej	Estr
74	 2TsOH
75	 2TsOH

76	 2TsOH
77	 2TsOH
78	 2TsOH

[Tabla 56]

Ej	Estr
79	 2TsOH

5 [Tabla 57]

Ej	Sín	Dat
1	E1	ESI+: 593; RMN1: 1,98-2,21 (4H, m), 2,38 (6H, s), 2,99-3,09 (1H, m), 3,12-3,27 (2H, m), 3,27-3,58 (8H, m), 3,59-3,68 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,36 (2H, s), 4,39-4,51 (2H, m), 6,86-6,92 (1H, m), 7,19-7,24 (4H, m), 7,25-7,30 (1H, m), 7,54-7,65 (2H, m), 7,68-7,83 (8H, m), 7,85 (1H, dd, J = 2,8, 8,4 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,0 Hz); 2θ (°) = 6,5, 10,1, 15,2, 16,2, 18,6, 19,6, 20,1, 20,8, 23,3, 25,8
2	E2	ESI+: 592
3	E3	ESI+: 592
4	E4	ESI+: 591
5	E5	ESI+: 592
6	E6	ESI+: 610
7	E7	ESI+: 594; RMN1: 2,01-2,22 (4H, m), 2,35 (6H, s), 3,01-3,11 (1H, m), 3,20-3,80 (12H, m), 4,02 (3H, s), 4,47 (2H, s), 4,52 (2H, s), 7,18-7,25 (4H, m), 7,31 (1H, dd,

ES 2 661 259 T3

		J = 1,6, 8,6 Hz), 7,55-7,59 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,67-7,73 (4H, m), 7,75-7,78 (2H, m), 7,78-7,84 (2H, m), 8,31-8,35 (2H, m); 2 θ (°) = 6,2, 6,7, 13,3, 15,2, 16,4, 19,0, 20,5, 20,9, 22,6, 24,8
8	E8	ESI+: 578; RMN1: 2,06-2,29 (4H, m), 2,62 (3H, s), 3,06-3,95 (13H, m), 4,54 (2H, s), 4,57 (2H, s), 7,40 (1H, dd, J = 1,6, 8,6 Hz), 7,59-7,65 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,78-7,88 (4H, m), 8,62-8,71 (2H, m)
9	E1	ESI+: 593
10	E1	ESI+: 594
11	E3	ESI+: 593
12	E1	ESI+: 605
13	E3	ESI+: 604
14	E3	ESI+: 592; RMN1: 2,01-2,22 (4H, m), 3,03-3,23 (3H, m), 3,26-3,70 (10H, m), 3,84 (3H, s), 4,31 (2H, s), 4,52-4,57 (2H, m), 7,03-7,07 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 1,6, 8,8 Hz), 7,48-7,52 (2H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,80-7,86 (4H, m)
15	E1	ESI+: 592

[Tabla 58]

Ej	Sín	Dat
16	E3	ESI+: 591
17	E1	ESI+: 606
18	E1	ESI+: 607; RMN1: 2,00-2,23 (4H, m), 2,36 (6H, s), 3,03-3,14 (1H, m), 3,15-3,26 (2H, m), 3,27-3,78 (10H, m), 3,95 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,36 (2H, s), 4,48 (2H, s), 6,88-6,93 (1H, m), 7,19-7,25 (4H, m), 7,28 (1H, dd, J = 1,5, 8,6 Hz), 7,49-7,54 (1H, m), 7,65-7,83 (9H, m), 7,85 (1H, dd, J = 2,5, 8,7 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz)
19	E1	ESI+: 607; RMN1: 1,95-2,21 (4H, m), 2,36 (6H, s), 3,00-3,11 (1H, m), 3,14-3,25 (2H, m), 3,25-3,74 (10H, m), 3,93-3,98 (6H, m), 4,35 (2H, s), 4,52 (2H, s), 6,89-6,93 (1H, m), 7,19-7,25 (4H, m), 7,38 (1H, dd, J = 1,4, 8,7 Hz), 7,58-7,63 (2H, m), 7,67-7,73 (4H, m), 7,73-7,83 (4H, m), 7,85 (1H, dd, J = 2,5, 8,7 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,4 Hz)
20	E1	ESI+: 591
21	E1	ESI+: 575
22	E3	ESI+: 577
23	E1	ESI+: 550; RMN1: 1,96-2,11 (2H, m), 2,11-2,20 (2H, m), 2,35 (6H, s), 2,99-3,10 (1H, m), 3,11-3,25 (2H, m), 3,30-3,74 (10H, m), 3,96 (3H, s), 4,35 (2H, s), 4,50 (2H, s), 6,88-6,93 (1H, m), 7,17-7,25 (4H, m), 7,29 (1H, dd, J = 1,6, 8,6 Hz), 7,53-7,58 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,67-7,77 (6H, m), 7,81-7,90 (3H, m), 8,31 (1H, d, J = 2,2 Hz)
24	E1	ESI+: 611
25	E1	ESI+: 592
26	E1	ESI+: 611
27	E1	ESI+: 611
28	E1	ESI+: 594
29	E1	ESI+: 594
30	E1	ESI+: 594
31	E1	ESI+: 606
32	E5	ESI+: 606
33	E1	ESI+: 606
34	E1	ESI+: 620

5 [Tabla 59]

Ej	Sín	Dat
35	E1	ESI+: 593; RMN1: 1,94-2,08 (2H, m), 2,14-2,22 (2H, m), 2,35 (6H, s), 2,92-3,03 (1H, m), 3,07-3,51 (10H, m), 3,58-3,68 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,35 (2H, s), 4,41 (2H, s), 6,86-6,91 (1H, m), 7,20-7,24 (4H, m), 7,37-7,42 (1H, m), 7,57 (1H,

		d, J = 9,6 Hz), 7,67-7,81 (8H, m), 7,84 (1H, dd, J = 2,4,8,8 Hz), 8,26-8,34 (2H, m), 8,41 (1H, s)
36	E36	ESI+: 593; RMN1: 1,93-2,07 (2H, m), 2,18-2,26 (2H, m), 2,36 (6H, s), 3,00-3,09 (1H, m), 3,11-3,52 (10H, m), 3,62-3,68 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,36 (2H, s), 4,47 (2H, s), 6,88-6,91 (1H, m), 7,03-7,07 (1H, m), 7,21-7,25 (4H, m), 7,46-7,51 (1H, m), 7,67-7,86 (9H, m), 8,29-8,34 (2H, m), 8,49 (1H, d, J = 7,2 Hz)
37	E1	ESI+: 605; RMN1: 1,96-2,11 (2H, m), 2,12-2,23 (2H, m), 2,35 (6H, s), 2,98-3,10 (1H, m), 3,14-3,25 (2H, m), 3,25-3,80 (10H, m), 3,96 (3H, s), 4,35 (2H, s), 4,44 (2H, s), 6,88-6,93 (1H, m), 7,18-7,25 (4H, m), 7,27 (1H, dd, J = 1,5, 8,5 Hz), 7,31-7,39 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,52-7,57 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,67-7,74 (4H, m), 7,85 (1H, dd, J = 2,5, 8,7 Hz), 8,31 (1H, d, J = 2,2 Hz)
38	E1	ESI+: 611; RMN1: 1,98-2,21 (4H, m), 2,35 (6H, s), 2,99-3,10 (1H, m), 3,14-3,25 (2H, m), 3,25-3,75 (10H, m), 3,96 (3H, s), 4,35 (2H, s), 4,59 (2H, s), 6,89-6,94 (1H, m), 7,18-7,25 (4H, m), 7,30 (1H, dd, J = 1,6, 8,6 Hz), 7,55-7,59 (1H, m), 7,61-7,75 (7H, m), 7,82-7,91 (2H, m), 8,32 (1H, d, J = 2,3 Hz)
39	E1	ESI+: 594
40	E1	ESI+: 594
41	E7	ESI+: 610
42	E1	ESI+: 580
43	E1	ESI+: 593

[Tabla 60]

Ej	Sín	Dat
44	E1	ESI+: 607; RMN1: 2,15-2,37 (4H, m), 2,36 (9H, s), 3,17-3,62 (11H, m), 3,63-3,73 (2H, m), 3,95 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,37 (2H, s), 4,48 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (1H, s), 7,20-7,25 (6H, m), 7,66-7,79 (10H, m), 7,85 (1H, dd, J = 2,5, 8,6 Hz), 8,11 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,23 (1H, s)
45	E1	ESI+: 588
46	E7	ESI+: 589
47	E7	ESI+: 573
48	E1	ESI+: 563
49	E1	ESI+: 593; RMN1: 1,91-2,06 (2H, m), 2,06-2,25 (2H, m), 2,36 (6H, s), 2,91-3,04 (1H, m), 3,11-3,72 (12H, m), 3,95 (3H, s), 4,35 (2H, s), 4,47 (2H, s), 6,86-6,98 (3H, m), 7,19-7,25 (4H, m), 7,53-7,57 (1H, m), 7,67-7,82 (8H, m), 7,84 (1H, dd, J = 2,5, 8,7 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,50 (1H, d, J = 7,3 Hz)
50	E7	ESI+: 594; RMN1: 1,94-2,09 (2H, m), 2,09-2,25 (2H, m), 2,36 (6H, s), 2,94-3,09 (1H, m), 3,09-3,84 (12H, m), 4,02 (3H, s), 4,34-4,58 (4H, m), 6,89-6,99 (2H, m), 7,18-7,27 (4H, m), 7,53-7,60 (1H, m), 7,66-7,86 (8H, m), 8,29-8,37 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 7,3 Hz)
51	E7	ESI+: 578
52	E5	ESI+: 610
53	E1	ESI+: 607
54	E7	ESI+: 608
55	P21, E1	ESI+: 593
56	P21, E7	ESI+: 608
57	P21, E1	ESI+: 593; RMN1: 2,36 (6H, s), 2,40-2,58 (4H, m), 3,19-3,77 (12H, m), 3,98 (3H, s), 4,34-4,57 (4H, m), 4,86-4,97 (1H, m), 6,93-7,01 (1H, m), 7,19-7,26 (4H, m), 7,34-7,42 (1H, m), 7,66-7,81 (9H, m), 7,89-7,99 (2H, m), 8,35 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,46 (1H, s)

5 [Tabla 61]

Ej	Sín	Dat
58	P21, E7	ESI+: 608; RMN1: 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,36 (6H, s), 2,39-2,73 (4H, m), 3,18-3,85

		(12H, m), 4,41-4,53 (6H, m), 4,87-4,98 (1H, m), 7,19-7,25 (4H, m), 7,36-7,44 (1H, m), 7,67-7,81 (9H, m), 7,92-7,98 (1H, m), 8,28-8,33 (2H, m), 8,43-8,57 (1H, m)
59	E59	ESI+: 559
60	E3	ESI+: 631
61	E3	ESI+: 596
62	E7	ESI+: 548
63	E3	ESI+: 606
64	E8	ESI+: 592
65	E7	ESI+: 562
66	E7	ESI+: 578 RMN2: 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,85-2,06 (4H, m), 2,29 (6H, s), 2,83-2,95 (1H, m), 3,06-3,70 (12H, m), 3,76 (3H, s), 4,34-4,67 (4H, m), 4,41 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,61-6,82 (1H, m), 7,06-7,13 (4H, m), 7,13-7,18 (1H, m), 7,38-7,43 (1H, m), 7,44-7,55 (5H, m), 7,61-7,80 (2H, m), 7,85-8,09 (2H, m), 8,39 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,42 (1H, d, J = 1,3 Hz), 9,66-9,79 (1H, m), 9,86-10,19 (1H, m)
67	E7	ESI+: 583
68	E7	ESI+: 567
69	E7	ESI+: 578 RMN2: 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,89-2,10 (4H, m), 2,29 (6H, s), 2,88-3,00 (1H, m), 3,02-3,69 (12H, m), 3,76 (3H, s), 4,26-4,63 (4H, m), 4,41 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,61-6,79 (1H, m), 6,96-7,03 (1H, m), 7,06-7,14 (4H, m), 7,32 (1H, s), 7,44-7,51 (4H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62-7,81 (2H, m), 7,85-8,10 (2H, m), 8,39 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,67-9,81 (1H, m), 9,89-10,16 (1H, m); 2 θ (°) = 3,6, 7,2, 10,9, 16,1, 16,7, 17,2, 19,2, 20,9, 22,8, 26,6
70	E7	ESI+: 592
71	E59	ESI+: 555
72	E59	ESI+: 583
73	E59	ESI+: 609
74	E59	ESI+: 553
75	E59	ESI+: 567

[Tabla 62]

Ej	Sín	Dat
76	E59	ESI+: 565
77	E1	ESI+: 588
78	E7	ESI+: 647
79	E7	ESI+: 564 RMN2: 1,84-2,07 (4H, m), 2,29 (6H, s), 2,82-2,94 (1H, m), 3,08-3,68 (12H, m), 3,75 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,21-4,66 (4H, m), 6,57-6,80 (1H, m), 7,06-7,13 (4H, m), 7,12-7,19 (1H, m), 7,37-7,43 (1H, m), 7,44-7,54 (5H, m), 7,58-7,79 (2H, m), 7,84-8,10 (2H, m), 8,41 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,46 (1H, d, J = 1,3 Hz), 9,64-9,83 (1H, m), 9,87-10,16 (1H, m); 2 θ (°) = 7,5, 9,8, 13,2, 14,7, 15,6, 16,9, 18,8, 19,5, 20,0, 22,6

5 Aplicabilidad industrial

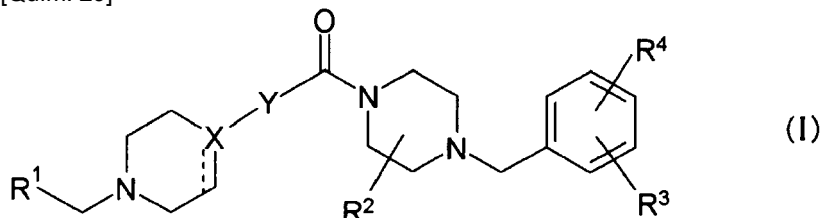
El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo de la presente invención tiene un excelente efecto inhibidor del complejo I y efecto de activación de AMPK, y puede usarse como agente para tratar cáncer de mama, en particular, cáncer de mama en el que no se expresa MCT4, y entre otros, cáncer de mama con mutación en PIK3CA en el que no se expresa MCT4.

10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I) o sal del mismo:

5 [Quím. 29]



en la fórmula,

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

15 X es CH, N o C;

[Quím. 30]



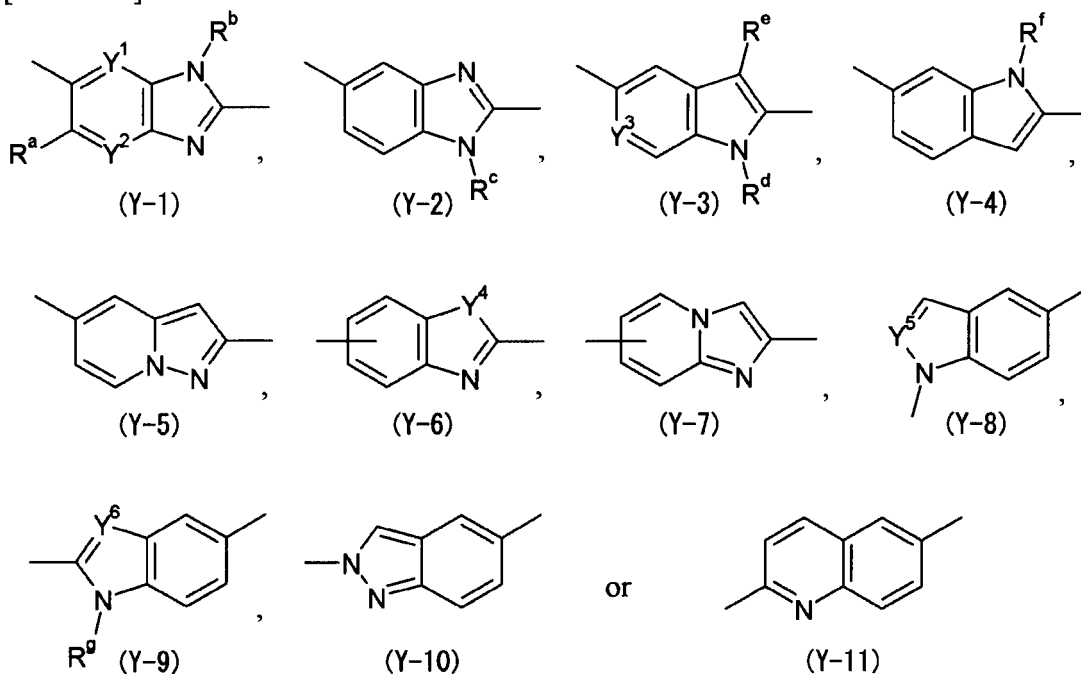
es i) un enlace sencillo en el caso en el que X es CH o N y ii) un doble enlace en el caso en el que X es C;

20

Y es un grupo cíclico descrito a continuación:

[Quím. 31]

[Chem. 31]



25

en este caso,

30 Y^1 es CR^h o N,

Y^2 es CR^i o N,

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

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

R^b es H o alquilo inferior,

R^c es alquilo inferior,

Y^3 es CH o N,

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

R^f es H o alquilo inferior,

Y^4 es O o S,

Y^5 es CH o N,

Y^6 es CH o N,

R^g es H o alquilo inferior;

R^2 es H o alquilo inferior;

R^3 y R^4 que son iguales o diferentes entre sí son H, halógeno, alquilo inferior, -O-alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior, cicloalquilo, o -CN, o R^3 y R^4 pueden formar 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol uniéndose junto con el anillo de benceno al que R^3 y R^4 están unidos; y

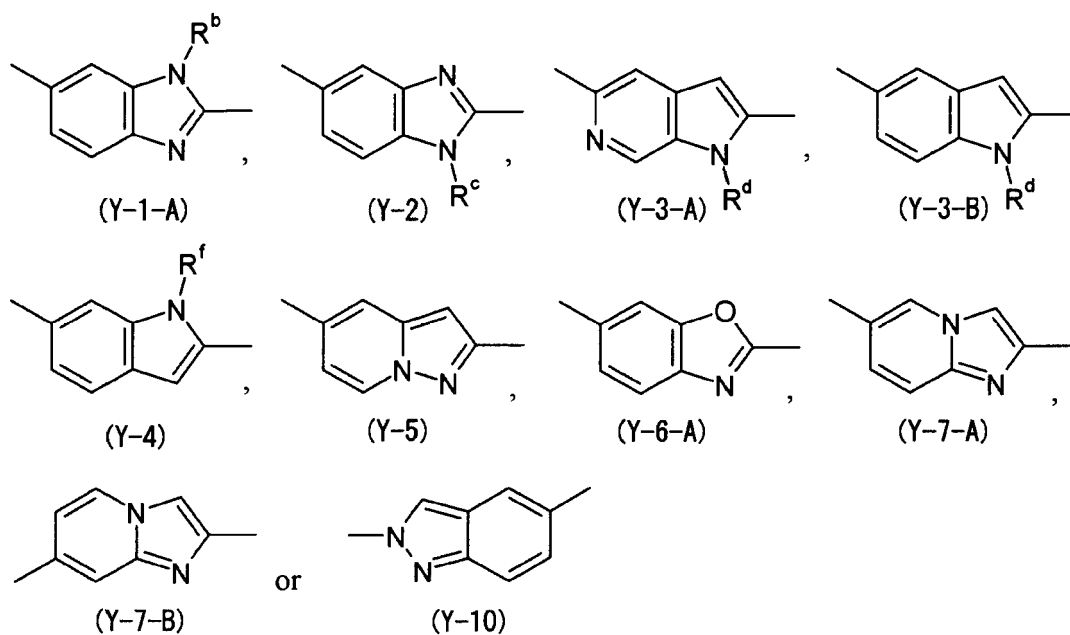
alquilo inferior es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

2. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que R^2 es H.

3. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 2, en el que X es CH.

4. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 3, en el que Y es

[Quím. 32]



5. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 4,

en el que R^b es H o metilo, R^c es metilo, R^d es metilo y R^f es metilo.

6. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 5,

en el que R³ es H o halógeno, R⁴ es halógeno-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, o -CN, o R³ y R⁴ forman 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol uniéndose junto con el anillo de benceno al que R³ y R⁴ están unidos, y

en el que el alquilo inferior es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

7. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6,

en el que R¹ es fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo o pirazolilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con grupo(s) seleccionado(s) del grupo que consiste en alquilo inferior y -O-alquilo inferior, y

en el que alquilo inferior es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

8. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

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

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

(6-{1-[(5-metilpirazin-2-il)metil]piperidin-4-yl}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona,

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

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

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

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

9. Composición farmacéutica, que comprende:

el compuesto o una sal del mismo según la reivindicación 8; y

un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, para su uso en un método de tratamiento de cáncer de mama.

11. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10,

en la que el cáncer de mama es cáncer de mama en el que no se expresa MCT4.

12. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10,

en la que el cáncer de mama es un cáncer de mama con mutación en PIK3CA en el que no se expresa MCT4.

13. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 8, para su uso en el tratamiento de cáncer de mama.

14. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 8, en el que el compuesto es (5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona.

15. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 8, en el que el compuesto es (5-{1-[(5-metoxipirazin-2-il)metil]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona.

16. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 8, en el que el compuesto es 4-({4-[(6-{1-[(5-etoxipirazin-2-il)metil]piperidin-4-il}-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}metil)benzonitrilo.

17. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 8, en el que el compuesto es 4-({4-[(5-1-[(5-metoxipirazin-2-il)metil]piperidin-4-il)-1-metil-1H-indol-2-il]carbonil]piperazin-1-il}metil)benzonitrilo.
- 5 18. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 8, en el que el compuesto o una sal del mismo es ditosilato de (5-{1-[(6-metoxipiridin-3-il)metil]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona.
19. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 8, en el que el compuesto o una sal del mismo es ditosilato de (5-{1-[(5-metoxipirazin-2-il)metil]piperidin-4-il}-1H-bencimidazol-2-il){4-[4-(trifluorometil)bencil]piperazin-1-il}metanona.
- 10 20. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 8, en el que el compuesto o una sal del mismo es ditosilato de 4-({4-[(6-{1-[(5-etoxipirazin-2-il)metil]piperidin-4-il}-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}metil)benzonitrilo.
- 15 21. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 8, en el que el compuesto o una sal del mismo es ditosilato de 4-({4-[(5-{1-[(5-metoxipirazin-2-il)metil]piperidin-4-il}-1-metil-1H-indol-2-il)carbonil]piperazin-1-il}metil)benzonitrilo.