

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 151**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 5/08 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2014 PCT/JP2014/075794**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015 WO15046482**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2014 E 14847684 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 3053916**

54 Título: **Compuesto que tiene actividad agonista del receptor de somatostatina y uso farmacéutico del mismo**

30 Prioridad:

30.09.2013 JP 2013205027

26.12.2013 JP 2013268902

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

10.06.2019

73 Titular/es:

**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-5, Doshomachi 2-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP**

72 Inventor/es:

**ISHIDA, AKIHARU;
MATSUSHITA, TAKESHI;
SEKIGUCHI, TETSUYA;
OKABE, YASUYUKI;
KOMAGATA, TATSUYA y
NISHIO, TAKUYA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 716 151 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 que tiene actividad agonista del receptor de somatostatina y uso farmacéutico del mismo

5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general (I) descrita a continuación en el presente documento que tiene una actividad agonista del receptor de somatostatina, en particular, del receptor de somatostatina de subtipo 2, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo y al uso farmacéutico del mismo.

10 [Antecedentes de la técnica]

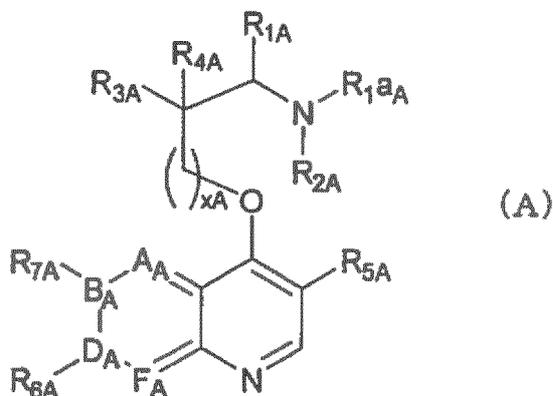
La acromegalia es un trastorno hormonal resultante del exceso de secreción de hormonas del crecimiento por la glándula pituitaria provocada por un adenoma de pituitaria y similares. Los pacientes afectados tienen hipertrofia de cabeza, de los huesos de las manos y pies y de tejidos blandos. La prevalencia de la acromegalia es de aproximadamente 60 pacientes por cada 1 millón de personas, lo que no es necesariamente elevada. Sin embargo, la enfermedad tiene impacto en las vidas de los pacientes debido a aberraciones en partes del organismo y es una enfermedad grave que tiene un riesgo de mortalidad aumentado debido a que se producen enfermedades cardíacas en un tercio de los pacientes.

En la actualidad, se trata a los pacientes con acromegalia con, además de la escisión quirúrgica del adenoma que secreta hormona del crecimiento y radioterapia, terapia farmacológica para administrar de manera exógena un análogo de somatostatina, una hormona que suprime la secreción de la hormona del crecimiento. Los análogos de somatostatina incluyen octreotida acetato (Sandostatin®) de Novartis Pharmaceuticals y lanreotida acetato (Somatuline®) de Ipsen Pharma S.A.S., cuya utilidad se ha reconocido y asegurado. Sin embargo, estos fármacos son fármacos peptídicos y por tanto, requieren administración por inyección y se ha comunicado que la inyección intramuscular de la formulación de liberación sostenida del mismo una vez cada pocas semanas va acompañada de un dolor significativo. Para resolver el problema, se cree que la mejor elección es obtener un compuesto no peptídico de bajo peso molecular administrable por vía oral en lugar de un fármaco peptídico que requiera inyección.

Paralelamente, se ha revelado que hay 5 subtipos de receptor de somatostatina, SSTR1 a SSTR5 y se ha comunicado que la octreotida acetato y la lanreotida acetato se unen al subtipo 2 de receptor de somatostatina (SSTR2) con alta afinidad. También se ha comunicado que los fármacos se unen al subtipo 3 del receptor de somatostatina (SSTR3) y al subtipo 5 del receptor de somatostatina (SSTR5) con una afinidad moderada y no se unen al subtipo 1 del receptor de somatostatina (SSTR1) o al subtipo 4 del receptor de somatostatina (SSTR4).

Ya que se ha revelado científicamente la diferencia en la afinidad de la octreotida acetato y la lanreotida acetato hacia los subtipos de receptor, se han sintetizado unos cuantos agonistas no peptídicos de bajo peso molecular del receptor de somatostatina.

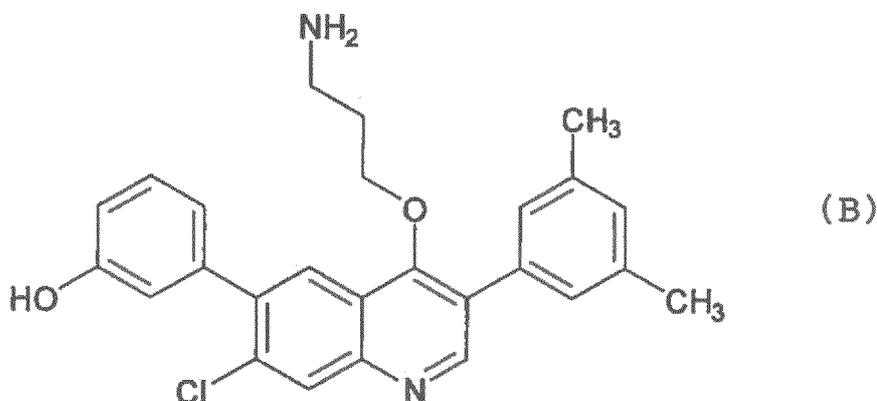
Por ejemplo, PTL 1 divulga que el compuesto representado por la fórmula general (A):



en donde B_A y D_A representan independientemente un carbono o un nitrógeno; A_A y F_A representan independientemente CH o un nitrógeno, con la condición de que solamente dos o menos de A_A , B_A , D_A y F_A sean de forma simultánea nitrógeno; R_{1A} y R_{1aA} representan independientemente un hidrógeno, un alquilo C1-12 o similar; R_{2A} representa a hidrógeno, un alquilo C1-12 o similar; R_{3A} y R_{4A} representan independientemente un hidrógeno, un halógeno, un alquilo C1-12 o similar; R_{5A} representa un $(CH_2)_{m_A}$ arilo C6-10 o un $(CH_2)_{m_A}$ heterociclilo C5-10; R_{6A} representa a hidrógeno, un halógeno, CN o similar; R_{7A} representa a hidrógeno, un halógeno, un alquilo C1-6 o similar; m_A es un número entero de 0 a 6 y x_A es un número entero de 1 a 3; y una

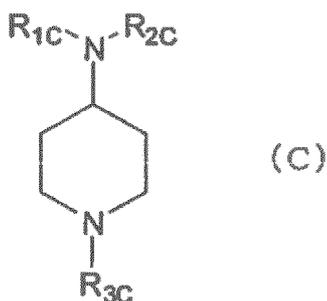
sal farmacéuticamente aceptable, éster, enantiómero, diastereómero o una mezcla de los mismos (se resumen las definiciones de los grupos respectivos) es un agonista específico de SSTR2 y es útil para el tratamiento de la diabetes y lesiones relacionadas (retinopatía, neuropatía, nefropatía, etc.).

5 NPL 1 divulga que el compuesto representado por la fórmula (B) siguiente:



10 tiene actividad agonista de SSTR2 y suprime la secreción de la hormona de crecimiento mediante administración sistémica y suprime las lesiones angiogénicas oftálmicas mediante administración local.

Además, PTL 2 divulga que el compuesto representado por la fórmula general (C):

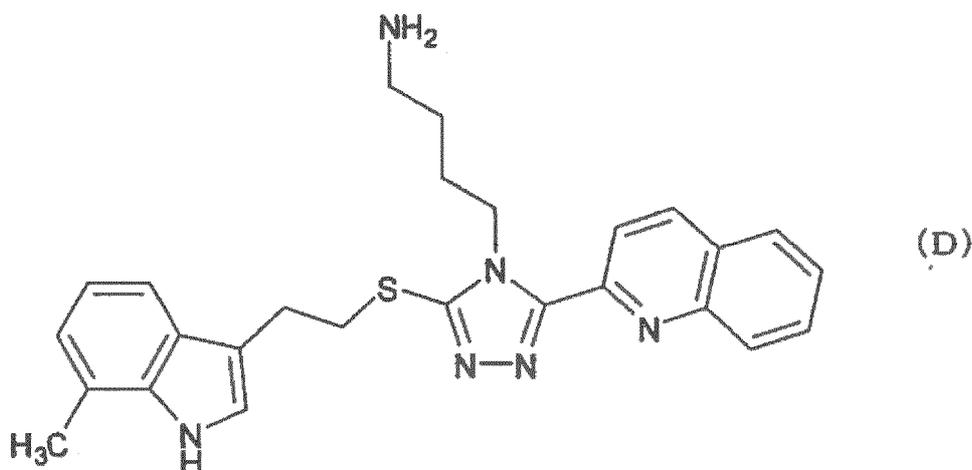


15 en donde R_{1C} representa un grupo alquilo (C1-C16) lineal o ramificado, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o similar; R_{2C} representa un grupo representado por $-C(Y_C)NHX_{1C}$, $-C(O)X_{2C}$ o $-SO_2X_{3C}$; Y_C representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; R_{3C} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que puede estar sustituido, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo aralquilo que puede estar sustituido, un grupo heteroarilalquilo que puede estar sustituido o similar; X_{1C} representa un grupo alquilo (C1-C15) lineal o ramificado, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo o similar; X_{2C} representa un grupo alquilo (C1-C10) lineal o ramificado, un grupo alquenilo que puede estar sustituido con un grupo fenilo o similar; X_{3C} representa un grupo alquilo (C1-C10) lineal o ramificado, un grupo alquenilo que puede estar sustituido con un grupo fenilo o similar;

20 o una sal de adición del mismo con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable (se resumen las definiciones de los grupos respectivos) muestra una afinidad preferible hacia los receptores de somatostatina y es particularmente útil para tratar afecciones patológicas y enfermedades en las que están involucrados los

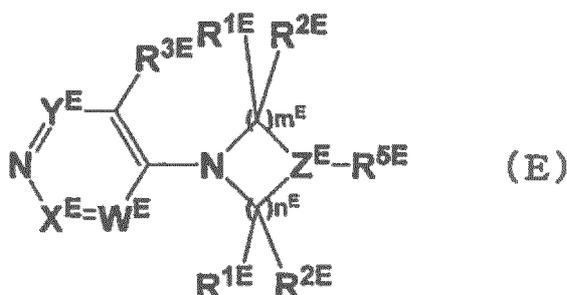
25 receptores de somatostatina.

30 NPL 2 divulga que el compuesto 3-tio-1,2,4-triazol representado por la fórmula (D) siguiente:



es un agonista de SSTR2 y SSTR5.

- 5 Además, PTL 3 divulga que el compuesto que tiene un esqueleto de piridin-piperidina representado por la fórmula (E) siguiente:



- 10 en donde W^E , X^E e Y^E respectiva e independientemente representan CH, $C(R^{4E})$ o N; R^{1E} y R^{2E} respectiva e independientemente representan un átomo de hidrógeno o un alquilo C1-6; R^{3E} y R^{4E} respectiva e independientemente representa un halógeno o un grupo seleccionado entre un alquilo C1-6, un alcoxi C1-6, un carbociclo y un heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con de 1 a 5 grupos R^{aE} ; cuando Z^E es $C(R^{6E})$, R^{5E} representa un átomo de hidrógeno, CN, $-N(R^{6E})R^{7E}$, $-C(O)N(R^{7E})R^{8E}$ o similar;
- 15 R^{6E} representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C1-6 o similar; R^{7E} y R^{8E} respectiva e independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre un alquilo C1-6 que puede contener de 1 a 3 heteroátomos, un carbociclo y un heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con de 1 a 5 grupos R^{aE} ; cada R^{aE} representa independientemente a halógeno, trifluorometilo, oxo, $-N(R^{bE})R^{cE}$, R^{dE} o similar; R^{bE} y R^{cE} respectiva e independientemente representan un hidrógeno o R^{dE} ; R^{dE} se selecciona entre un hidrocarburo, un carbociclo, un carbociclo-alquilo C1-6 o un heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre un halógeno, ciano, hidroxí y similares; m^E y n^E respectiva e independientemente representan de 1 a 3; es un compuesto que inhibe la señalización de Wnt.

- 25 Sin embargo, ninguno de los documentos de la técnica anterior divulga el compuesto descrito en el presente documento, una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos o un profármaco de los anteriormente mencionados, o uso farmacéutico de los mismos, que pueden no deducirse a partir de cualquier combinación de los documentos de la técnica anterior.

[Técnicas anteriores]

30

[Bibliografía de patentes]

[PTL 1] Documento WO 2008/051272

[PTL 2] Publicación de solicitud de patente francesa n. 2802206 [PTL 3] Documento WO 2010/041054

35

[Bibliografía no de patente]

[NPL 1] Journal of Medicinal Chemistry, 2011, Vol. 54, págs. 2351-2358

[NPL 2] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005, Vol. 15, págs. 3555-3559

40

[Sumario de la Invención]

[Problema técnico]

5 Un problema de la presente invención es proporcionar un compuesto de bajo peso molecular que no es un fármaco peptídico que requiera inyección para la administración del mismo, tal como agonistas del receptor de somatostatina convencionales, y que tiene actividad agonista del receptor de somatostatina, en particular actividad agonista de SSTR2, puede administrarse de una manera sencilla, tiene alta estabilidad y tiene baja toxicidad.

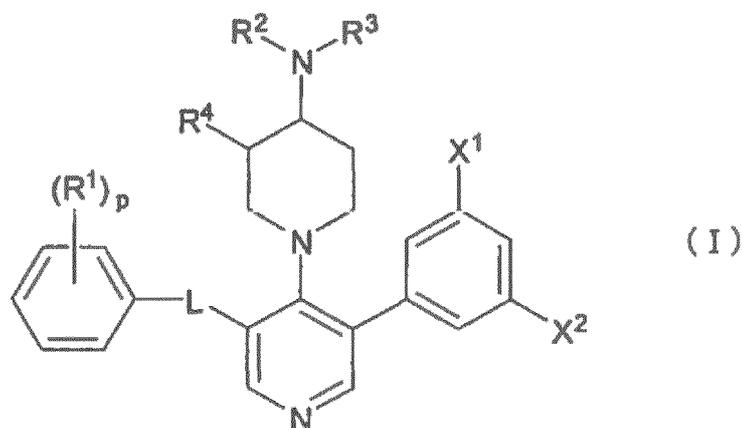
10 Solución al problema

Los inventores de la presente invención han llevado a cabo estudios exhaustivos para lograr el objetivo anterior y, como resultado, encontraron que el compuesto representado por la fórmula general (I) descrito a continuación en el presente documento, una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos, pueden lograr el objetivo anterior. Los inventores han llevado a cabo investigaciones adicionales y completado la presente invención.

Así, las realizaciones específicas divulgadas en el presente documento abarcan, por ejemplo, los siguientes:

[A01] un compuesto representado por la fórmula general (I):

20



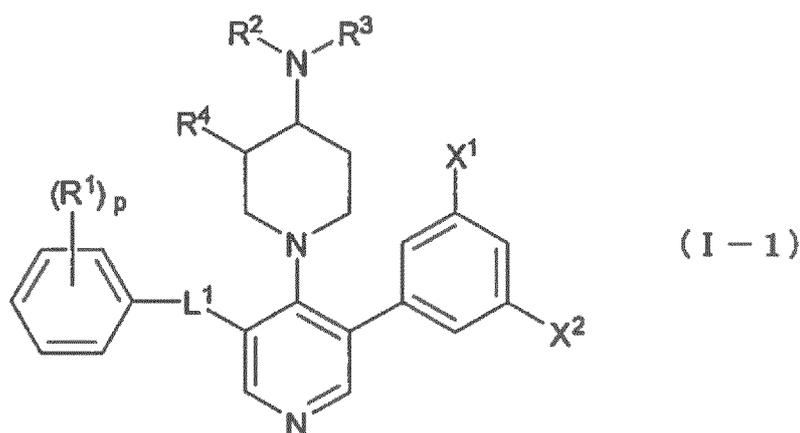
25

en donde R¹ representa (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo ciano, (3) un alquilo C1-4, (4) un alcoxi C1-4 o (5) un cicloalquilo C3-8, en donde el alquilo C1-4, el alcoxi C1-4 y el cicloalquilo C3-8 pueden estar respectiva e independientemente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno y/o grupos ciano; p representa un número entero de 0 a 2; cuando p es 2, una pluralidad de R¹ pueden ser iguales o diferentes; R² y R³ respectiva e independientemente representan un átomo de hidrógeno o un alquilo C1-4; R⁴ representa un átomo de hidrógeno; o R² y R⁴, junto con un átomo al cual el R² y el R⁴ están unidos, pueden formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros; L representa (1) un enlace, (2) -CR^A=CR^B-> o (3) -C(=O)-NR^D->(donde, en cada grupo, la flecha indica el sitio de unión al anillo piridina); R^A, R^D y R^D respectiva e independientemente representan un átomo de hidrógeno o un alquilo C1-4; X¹ y X² respectiva e independientemente representan un átomo de halógeno; una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos,

30

[A02] un compuesto, representado por la fórmula general (I-1):

35



donde L¹ representa (1) -CR^A=CR^B→o (2) -C(=O)-NR^D→ (donde, en cada grupo, la flecha indica el sitio de unión al anillo de piridina); y otros símbolos tienen los mismos significados tal como se describen en [A01], una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos o un profármaco de los anteriores;

5

[A03] el compuesto de acuerdo con [A02], que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos siguientes:

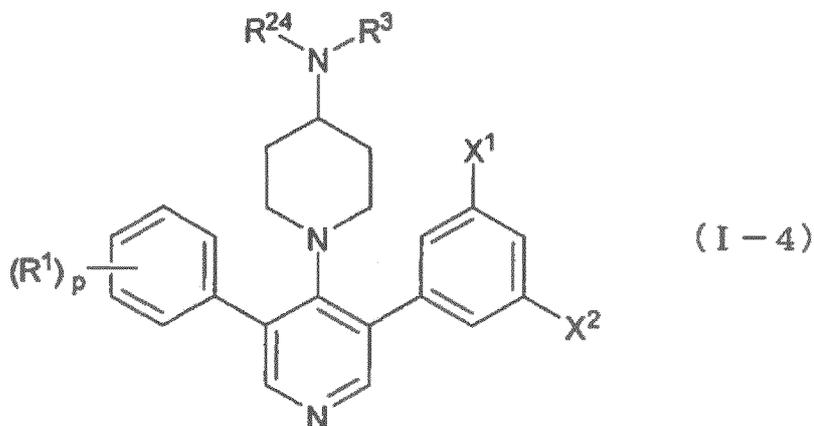
- 10 (1) N-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-piridinil]-3-clorobenzamida;
 (2) 1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[(E)-2-(3-clorofenil)vinil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
 (3) 3-[(E)-2-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]vinil]benzocitrilo;
 (4) (4aS,8aS)-6-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(E)-2-(3-fluorofenil)vinil]-4-piridinil}octahidro-1H-pirido[3,4-b]1,4]oxazina;
 (5) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
 15 (6) 3-[(E)-2-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}vinil]benzocitrilo;
 (7) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-piridinil}-N-etil-4-piperidinamina;
 (8) 3-[(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-1-propen-2-il]benzocitrilo;
 (9) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}-1-propen-2-il]benzocitrilo y
 20 (10) N-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida, una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos,

[A04] un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos siguientes:

- 25 (1) (3S,4R)-4-amino-1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-3-piperidinol;
 (2) (3R,4R)-1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-3-metoxi-4-piperidinamina y
 (3) (3R,4S)-1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-3-metoxi-4-piperidinamina racémica, una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos,

30 [A05] un compuesto que es 1-(4-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[(4aS,8aS)-octahidro-6H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-6-il]-3-piridinil}fenil)ciclopropanocarbonitrilo, una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos,

[A06] un compuesto representado por la fórmula general (I-4):



35 en donde R²⁴ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C1-4; y otros símbolos tienen los mismos significados tal como se describen en [A01], una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos,

[A07] el compuesto de acuerdo con [A06], que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos siguientes:

- 40 (1) 1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
 (2) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
 (3) 1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
 (4) 1-{4-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]fenil}ciclopropanocarbonitrilo;
 (5) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
 45 (6) 1-(4-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}fenil)ciclopropanocarbonitrilo;
 (7) 2-{4-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]fenil}-2-metilpropanonitrilo;
 (8) 2-(4-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}fenil)-2-metilpropanonitrilo;
 (9) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-N-etil-4-piperidinamina y
 50 (10) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridinil}-N-etil-4-piperidinamina, una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos,

[B01] un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos siguientes:

- (1) N-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-piridinil]-3-clorobenzamida;
- (2) 1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[(E)-2-(3-clorofenil)vinil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (3) 3-[(E)-2-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]vinil]benzocarbonitrilo;
- (4) (4aS,8aS)-6-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(E)-2-(3-fluorofenil)vinil]-4-piridinil}octahidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina;
- (5) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (6) 3-[(E)-2-{S-(3,5-diclorofenil)-4-(4-(etilamino)-1-piperidinil)-3-piridinil}vinil]benzocarbonitrilo;
- (7) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-piridinil}-N-etil-4-piperidinamina;
- (8) 3-[(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinil)-S-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-1-propen-2-il]benzocarbonitrilo;
- (9) 3-[(1E)-1-[5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil]-1-propen-2-il]benzocarbonitrilo;
- (10) N-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- (11) (3S,4R)-4-amino-1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-3-piperidinol;
- (12) 1-(4-15-(3,5-diclorofenil)-4-[(4aS,8aS)-octahidro-6H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-6-il]-3-piridinil}fenil)ciclopropanocarbonitrilo;
- (13) 1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-S-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (14) 1-(3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil)-4-piperidinamina;
- (15) 1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (16) 1-{4-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]fenil}ciclopropanocarbonitrilo;
- (17) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (18) 1-(4-{5-(3,5-diclorofenil)-4-(4-(etilamino)-1-piperidinil)-3-piridinil}fenil)ciclopropanocarbonitrilo;
- (19) 2-{4-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]fenil}-2-metilpropanonitrilo;
- (20) 2-(4-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}fenil)-2-metilpropanonitrilo;
- (21) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-N-etil-4-piperidinamina;
- (22) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridinil}-N-etil-4-piperidinamina;
- (23) (3R,4R)-1-(3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil)-3-metoxi-4-piperidinamina racémica y
- (24) (3R,4S)-1-(3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil)-3-metoxi-4-piperidinamina racémica, una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos,

[B02] el compuesto de acuerdo con [B01], que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos siguientes:

- (1) N-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-piridinil]-3-clorobenzamida;
- (2) 3-[(E)-2-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]vinil]benzocarbonitrilo;
- (3) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-piridinil}-N-etil-4-piperidinamina;
- (4) 3-[(1E)-1-[5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil]-1-propen-2-il]benzocarbonitrilo;
- (5) N-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- (6) (3S,4R)-4-amino-1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-3-piperidinol;
- (7) 1-(4-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[(4aS,8aS)-octahidro-6H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-6-il]-3-piridinil}fenil)ciclopropanocarbonitrilo;
- (8) 1-{4-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]fenil}ciclopropanocarbonitrilo y
- (9) 2-[4-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]fenil]-2-metilpropanonitrilo, una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos,

[B03] el compuesto de acuerdo con [B01], que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos siguientes:

- (1) 1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[(E)-2-(3-clorofenil)vinil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (2) (4aS,8aS)-6-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(E)-2-(3-fluorofenil)vinil]-4-piridinil}octahidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina;
- (3) 3-[(E)-2-{S-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}vinil]benzocarbonitrilo;
- (4) 1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (5) 1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (6) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (7) 1-(4-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}fenil)ciclopropanocarbonitrilo;
- (8) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-N-etil-4-piperidinamina;
- (9) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridinil}-N-etil-4-piperidinamina;
- (10) (3R,4R)-1-(3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil)-3-metoxi-4-piperidinamina racémica y
- (11) (3R,4S)-1-(3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil)-3-metoxi-4-piperidinamina racémica, una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos,

[B04] el compuesto de acuerdo con [B01], que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos siguientes:

- (1) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-piridinil}-4-piperidinamina;

- (2) 3-{{(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-1-propen-2-il}benzonitrilo;
 (3) 1-{{3-(3,S-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil]-4-piperidinamina y
 (4) 2-(4-{{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}fenil)-2-metilpropanonitrilo, una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos,

5

[C01] una composición farmacéutica que incluye un compuesto representado por la fórmula general (I), una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos y un vehículo farmacéuticamente aceptable;

[C02] la composición farmacéutica de acuerdo con [C01], que es un agente profiláctico y/o terapéutico para una enfermedad relacionada con la somatostatina;

10 [C03] la composición farmacéutica de acuerdo con [C02], en donde la enfermedad relacionada con somatostatina es acromegalia o un síntoma gastrointestinal que acompaña a una obstrucción gastrointestinal;

[D01] un medicamento que incluye un compuesto representado por la fórmula general (I), una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos, en combinación con al menos un fármaco seleccionado entre el grupo que consiste en pegvisomant, bromocriptina y cabergolina;

15 [D02] un medicamento que incluye un compuesto representado por la fórmula general (I), una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos, en combinación con al menos un fármaco seleccionado entre el grupo que consiste en proclorperazina, levomepromazina, risperidona, metoclopramida, domperidona, difenhidramina, clorfeniramina, dimenhidrinato, prometazina, diprofilina, famotidina, cimetidina, escopolamina, tropisetron, granisetron, ondansetron, azasetron, ramosetron, indisetron, palonosetron, cisaprida, mosaprida, dexametasona, betametasona, prednisolona, apreptant, olanzapina, quetiapina, perospirona, metilnaltrexona y morfina;

20 [E01] un compuesto representado por la fórmula general (I), una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos, para profilaxis y/o terapia de una enfermedad relacionada con la somatostatina;

[F01] el uso de un compuesto representado por la fórmula general (I), una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos, para producir un agente profiláctico y/o terapéutico para una enfermedad relacionada con la somatostatina;

25 [Z01] un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en (1) 1-{{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil]-4-piperidinamina, (2) 1-{{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-piridinil]-4-piperidinamina, (3) 3-{{(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-1-propen-2-il}benzonitrilo, (4) 3-[(1E)-1-{{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil]-1-propen-2-il}benzonitrilo, (5) (3S,4R)-4-amino-1-{{3-(3,S-diclorofenil)-S-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil]-3-piperidinol y (6) 1-{{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil]-4-piperidinamina, una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos,

30 [Z02] una composición farmacéutica que incluye un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en (1) 1-{{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil]-4-piperidinamina, (2) 1-{{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-piridinil]-4-piperidinamina, (3) 3-{{(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-1-propen-2-il}benzonitrilo, (4) 3-[(1E)-1-{{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil]-1-propen-2-il}benzonitrilo, (5) (3S,4R)-4-amino-1-{{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil]-3-piperidinol y (6) 1-{{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil]-4-piperidinamina, una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos y un vehículo farmacéuticamente aceptable;

40 [Z03] la composición farmacéutica de acuerdo con [Z02], que es un agente profiláctico y/o terapéutico para una enfermedad relacionada con la somatostatina;

[Z04] la composición farmacéutica de acuerdo con [Z03], en donde la enfermedad relacionada con somatostatina es acromegalia o un síntoma gastrointestinal que acompaña a una obstrucción gastrointestinal;

45 [Z05] un medicamento que incluye un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en (1) 1-{{3-(3,5-diclorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4-piridinil]-4-piperidinamina, (2) 1-{{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-piridinil]-4-piperidinamina, (3) 3-{{(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-1-propen-2-il}benzonitrilo, (4) 3-[(1E)-1-{{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil]-1-propen-2-il}benzonitrilo, (5) (3S,4R)-4-amino-1-{{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil]-3-piperidinol y (6) 1-{{3-(3-cloro-S-fluorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil]-4-piperidinamina, una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos, en combinación con al menos un fármaco seleccionado entre el grupo que consiste en pegvisomant, bromocriptina y cabergolina;

50 [Z06] un medicamento que incluye un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en (1) 1-{{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil]-4-piperidinamina, (2) 1-{{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-piridinil]-4-piperidinamina, (3) 3-{{(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-1-propen-2-il}benzonitrilo, (4) 3-[(1E)-1-{{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil]-1-propen-2-il}benzonitrilo, (5) (3S,4R)-4-amino-1-{{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil]-3-piperidinol y (6) 1-{{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4-piridinil]-4-piperidinamina, una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos, en combinación con al menos un fármaco seleccionado entre el grupo que consiste en proclorperazina, levomepromazina, risperidona, metoclopramida, domperidona, difenhidramina, clorfeniramina, dimenhidrinato, prometazina, diprofilina, famotidina, cimetidina, escopolamina, tropisetron, granisetron, ondansetron, azasetron, ramosetron, indisetron, palonosetron, cisaprida, mosaprida, dexametasona, betametasona, prednisolona, apreptant, olanzapina, quetiapina, perospirona, metilnaltrexona y morfina;

55 [Z07] Los compuestos para su uso en un método para profilaxis y/o terapia de una enfermedad relacionada con somatostatina, incluyen administrar a un mamífero una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en (1) 1-{{3-(3,5-diclorofenil)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4-piridinil]-4-piperidinamina, (2) 1-{{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-piridinil]-4-piperidinamina, (3) 3-{{(1E)-1-[4-(4-amino-1-

65

piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-1-propen-2-il]benzocitrilo, (4) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-diclorofenil)-4-(4-
 (etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil)-1-propen-2-il]benzocitrilo, (5) (3S,4R)-4-amino-1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-
 (trifluorometil)fenil]-4-piridinil]-3-piperidinol y (6) 1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil]-4-
 5 piperidinamina, una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos o un profármaco de los anteriores;
 [Z08] un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en (1) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-
 (trifluorometil)fenil]-4-piridinil]-4-piperidinamina, (2) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-
 piridinil]-4-piperidinamina, (3) 3-[(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-1-propen-2-
 il]benzocitrilo, (4) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil]-1-propen-il]benzocitrilo, (5)
 10 (3S,4R)-4-amino-1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil]-3-piperidinol y (6) 1-{3-(3-cloro-5-
 fluorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil]-4-piperidinamina, una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de
 sus solvatos, para profilaxis y/o terapia de una enfermedad relacionada con la somatostatina; y [Z09] use de un
 compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en (1) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-
 piridinil]-4-piperidinamina, (2) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-piridinil]-4-
 15 piperidinamina, (3) 3-[(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-1-propen-2-il]benzocitrilo, (4)
 3-[(1E)-1-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil]-1-propen-2-il]benzocitrilo, (5) (3S,4R)-4-
 amino-1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil]-3-piperidinol y (6) 1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[4-
 (trifluorometil)fenil]-4-piridinil]-4-piperidinamina, una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos,
 para producir un agente profiláctico y/o terapéutico para una enfermedad relacionada con la somatostatina.

[Efectos de la invención]

El compuesto representado por la fórmula general (I), una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos,
 (en lo sucesivo en el presente documento denominado como el presente compuesto) como se desvela en el
 presente documento, es un compuesto de bajo peso molecular que tiene fuerte actividad agonista, en particular
 25 para, entre los receptores de somatostatina, el receptor de somatostatina subtipo 2 (SSTR2) y puede administrarse
 mediante administración oral o transdérmica. Por lo tanto, el presente compuesto no requiere la inyección
 intramuscular que se requiere para la administración de los medicamentos peptídicos existentes que habitualmente
 incluyen acetato de octreotida y acetato de lanreotida, y puede administrarse fácilmente y puede aliviar el dolor que
 30 acompaña a la terapia de los pacientes. El presente compuesto también se caracteriza por su baja toxicidad y, por lo
 tanto, puede usarse con seguridad para pacientes con enfermedades relacionadas con la somatostatina que
 necesiten la administración del mismo, en particular para pacientes con acromegalia y obstrucción gastrointestinal.

[Descripción de las realizaciones]

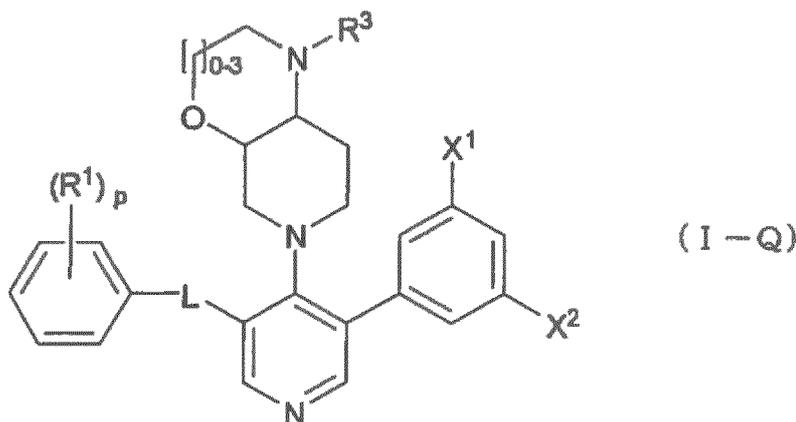
Los ejemplos de los "átomos de halógeno" incluyen átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

El "alquilo C1-4", como se usa en el presente documento incluye los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,
sec-butilo, *terc*-butilo e isobutilo.

El "alcoxi C1-4", como se usa en el presente documento incluye grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi,
sec-butoxi, *terc*-butoxi e isobutoxi.

El "cicloalquilo C3-8", como se usa en el presente documento incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,
 cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa en el presente documento, los ejemplos de "heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8
 miembros" formado por R² y R⁴ junto con un átomo al cual están unidos, incluye oxazolidina, morfolina, 1,4-
 oxazepam, 1,4-oxazocano y similares. Cuando R² y R⁴, junto con un átomo al cual están unidos, forman dicho anillo,
 la fórmula general (I) puede ser, por ejemplo, representada por la fórmula general (I-Q):



en donde todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente.

En la presente invención, a menos que se indique específicamente, el símbolo:  indica que el enlace se

proyecta por debajo del plano del papel (es decir configuración α), el símbolo:  indica que el enlace se

5 proyecta por encima del plano del papel (es decir configuración β) y el símbolo:  indica que el enlace está en la configuración α , la configuración β o en una mezcla de estas configuraciones en proporciones arbitrarias, como es evidente para un experto en la técnica.

10 En la presente invención, se prefieren todos los anillos, grupos y átomos que representan R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , L, X^1 y X^2 y son más preferidos los compuestos representados por la fórmula general (I) que incluyen combinaciones de los anillos, grupos y átomos preferidos, y se prefieren en particular los compuestos descritos en los ejemplos. Los anillos preferidos, grupos preferidos y átomos preferidos se describen en el presente documento. Los símbolos usados en el presente documento tienen todos el mismo significados como se ha descrito anteriormente.

15 En la presente invención, R^1 es preferentemente, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1-4 sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi C1-4 que puede estar sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo cicloalquilo C3-8 sustituido con un grupo ciano, un grupo alquilo C1-4 sustituido con un grupo ciano y similares. En particular, se prefieren un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi, un grupo metoxi, un grupo 1-cianociclopropilo y un grupo 2-cianopropan-2-ilo y similares.

20 En la presente invención, R^2 y R^3 preferentemente son un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo y similares. En particular, se prefieren una combinación de un átomo de hidrógeno y un átomo de hidrógeno y una combinación de un átomo de hidrógeno y un grupo etilo.

25 En la presente invención, L preferentemente es cualquiera de un enlace, $-CR^A=CR^B\rightarrow$ y $-C(=O)-NR^D\rightarrow$. R^A , R^B y R^D preferentemente son, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y similares. En particular, L preferentemente es un enlace, $-C(CH_3)=CH\rightarrow$, $-CH=CH\rightarrow$ y $-C(=O)-NH\rightarrow$.

30 En la presente invención, X^1 y X^2 preferentemente son, por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un átomo de yodo y similares.

En la presente invención, los ejemplos de las realizaciones preferidas de los compuestos representados por la fórmula general (I) incluyen un compuesto representado por la fórmula general (I-1) y un compuesto representado por la fórmula general (I-4).

35 [Isómeros]

40 La presente invención abarca ciertos isómeros a menos que se indique específicamente de otro modo. Por ejemplo, el grupo alquilo o el grupo alcoxi incluye grupos lineales y ramificados. Por otra parte, la presente invención abarca isómeros por dobles enlaces, anillos y anillos condensados (formas E, formas Z, formas cis y formas trans), los isómeros debidos a átomos de carbono asimétricos (formas R y S, configuraciones α y β , enantiómeros y diastereómeros), sustancias ópticamente activas que tienen actividad de rotación óptica (formas D, L, d y l), sustancias polares que pueden separarse mediante cromatografía (sustancias de alta polaridad y sustancias de baja polaridad), compuestos en equilibrio, rotámeros, mezclas de los mismos en proporciones arbitrarias y mezclas racémicas. La presente invención también incluye tautómeros.

45 La denominación de un compuesto, como se usa en el presente documento incluyendo "rac", es una forma bien conocida de indicar que el compuesto es una sustancia racémica (véase, por ejemplo, Pure and Applied Chemistry, 1996, Vol. 68, n.º 12, págs. 2193-2222 (particularmente pág. 2216)).

50 [Sal, N-óxido y solvato]

Una sal del compuesto representado por la fórmula general (I) divulgado en el presente documento abarca todas las sales farmacológicamente aceptables. La sal farmacológicamente aceptable preferentemente es una sal soluble en agua con baja toxicidad. Los ejemplos de sales apropiadas incluyen sales de metales alcalinos (tales como potasio, sodio y litio), sales de metales alcalinotérreos (tales como calcio y magnesio), sales de amonio (tales como sales de tetrametilamonio y sales de tetrabutilamonio), sales de aminas orgánicas (tales como alquilaminas [ejemplos: metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina y similares], aminas heterocíclicas [ejemplos: piridina, picolina, piperidina y similares], alcanolaminas [ejemplos: monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina y similares], ciclopentilamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina, bencilamina, dibencilamina, fenetilamina, N,N' -

dibenciletilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina, N-metil-D-glucamina, aminoácidos naturales básicos [ejemplos: arginina, lisina, ornitina, histidina y similares] y similares), sales de adición de ácido (tal como sal de ácido inorgánico [ejemplos: clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato, nitrato y similares], sales de ácidos orgánicos [ejemplos: derivados de acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato, gluconato y similares], sales con aminoácidos naturales ácidos [ejemplos: aspartato, glutamato y similares] y similares) y similares.

Una sal incluye también sales de amonio cuaternario. La sal de amonio cuaternario representa un compuesto representado por la fórmula general (I) en donde un átomo de nitrógeno del mismo está cuaternizado con un grupo R^0 . El grupo R^0 como se usa en el presente documento representa, por ejemplo, un grupo alquilo C1-8 que puede estar sustituido con un grupo fenilo.

Un N-óxido del compuesto representado por la fórmula general (I) representa un compuesto representado por la fórmula general (I) en el que un átomo de nitrógeno del mismo está oxidado. El N-óxido puede formar sales tales como sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, sales de amonio, sales de aminas orgánicas y sales de adición de ácido tal como se ha descrito anteriormente.

El compuesto representado por la fórmula general (I), una de sus sales o uno de sus N-óxidos puede formar un solvato con, por ejemplo, agua o un disolvente alcohólico (tal como etanol). Preferentemente el solvato tiene baja toxicidad y es soluble en agua.

El compuesto representado por la fórmula general (I) puede convertirse en la sal, el N-óxido y el solvato de acuerdo con métodos bien conocidos.

[Profármaco]

El profármaco del compuesto representado por la fórmula general (I) se refiere a un compuesto que se convierte *in vivo* en el compuesto representado por la fórmula general (I) mediante reacción con enzimas, ácido gástrico y similares. Los ejemplos del profármaco del compuesto representado por la fórmula general (I) incluyen, cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) tiene un grupo amino, compuestos en los cuales el grupo amino está acilado, alquilado o fosforilado (por ejemplo, compuestos representados por la fórmula general (I) en los cuales el grupo amino del mismo se convierte en eicosanoilo, alanilo, pentilaminocarbonilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidilmetilo, pivaloiloximetilo, acetoximetilo, *tert*-butilo o similares); cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) tiene un grupo hidroxilo, compuestos en los cuales el grupo hidroxilo está acilado, alquilado, fosforilado o convertido en borato (por ejemplo, los compuestos representados por la fórmula general (I) en los cuales el grupo hidroxilo de los mismos se convierte en acetilo, palmitoilo, propanoilo, pivaloilo, succinilo, fumarilo, alanilo, dimetilaminometilcarbonilo o similares); cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) tiene un grupo carboxilo, los compuestos que los cuales el grupo carboxi está esterificado o amidado (por ejemplo, los compuestos representados por la fórmula general (I) en los cuales el grupo carboxi de los mismos está convertido en metiléster, éster de etilo, éster de isopropilo, éster de fenilo, éster de carboximetilo, éster de dimetilaminometilo, éster de pivaloiloximetilo, éster de ftalidilo, éster de 1-{{(etoxicarbonil)oxi}etil}o, éster de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, éster de 1-{{(ciclohexiloxi)carbonil}oxi}etil}o, metilamida o similares) y similares. El profármaco del compuesto representado por la fórmula general (I) puede ser el que se convierte en el compuesto representado por la fórmula general (I) en condiciones fisiológicas tales como las divulgadas en "Iyakuin no Kaihatsu", vol. 7 "Bunshi Sekkei", págs. 163-198, 1990, Hirokawa Shoten Co. El profármaco del compuesto representado por la fórmula general (I) puede producirse mediante métodos bien conocidos *per se*. El profármaco del compuesto representado por la fórmula general (I) puede formar, de forma similar al compuesto representado por la fórmula general (I), por ejemplo, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, sales de amonio, sales de aminas orgánicas y sales de adición de ácidos o puede formar solvatos con agua o un disolvente alcohólico (tal como etanol).

[Compuesto marcado]

En la presente invención, el compuesto representado por la fórmula general (I), una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos, abarca un compuesto denominado marcado en el cual algunos o todos los átomos que constituyen el compuesto se sustituyen con un isótopo del mismo. El compuesto marcado puede producirse de acuerdo con los métodos bien conocidos *per se*. Los ejemplos de isótopos que pueden usarse para marcar de forma adecuada incluyen, pero no se limitan a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{77}Br , ^{125}I y similares.

[Método de producción]

El compuesto representado por la fórmula general (I), una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos, puede producirse por métodos bien conocidos, por ejemplo, los métodos descritos en los puntos [A1] a [A5] a continuación, métodos equivalentes a estos métodos, métodos descritos en los ejemplos, métodos equivalentes a los descritos en los ejemplos o métodos descritos en Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999), métodos adaptados a

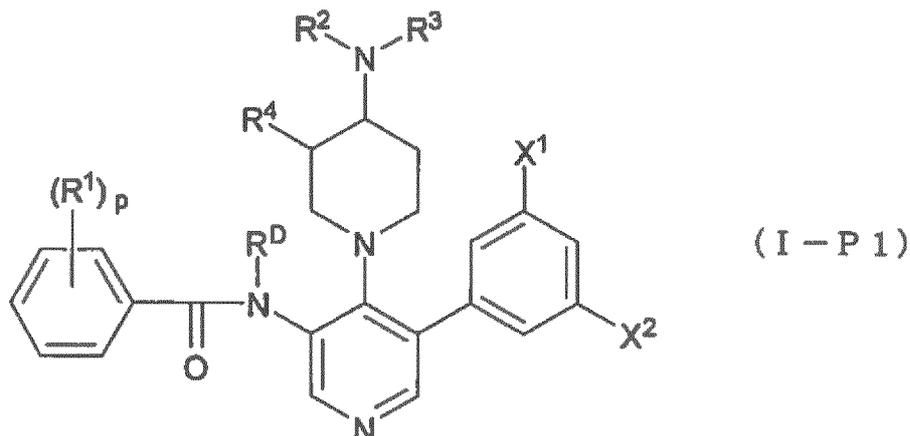
partir de los métodos precedentes o métodos que combinan los precedentes sin limitación. En los métodos de producción descritos a continuación, los compuestos de material de partida pueden ser los que forman sales. Los ejemplos de las sales incluyen aquellas mencionadas anteriormente como sales del compuesto representado por la fórmula general (I).

5

[A1]

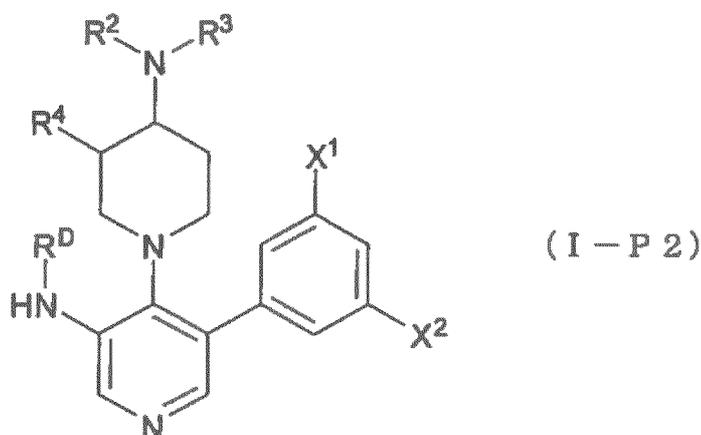
Entre los presentes compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto en donde L representa $-C(=O)-NR^D\rightarrow$ (en donde en el grupo, R^D representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C1-4 y la flecha indica el sitio de unión al anillo de piridina), es decir el compuesto representado por la fórmula general (I-P1):

10



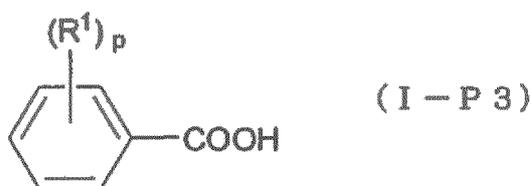
en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se ha indicado anteriormente; puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (I-P2):

15



en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se ha indicado anteriormente; y un compuesto representado por la fórmula general (I-P3):

20



en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se ha indicado anteriormente; a una reacción de amidación. Después de la amidación, opcionalmente un grupo funcional puede protegerse y/o desprotegerse.

25

La reacción de amidación es bien conocida. Los ejemplos de la misma incluyen:

- 30
- (1) un método que usa un haluro de ácido;
 - (2) un método que usa un anhídrido de ácido mixto;

(3) un método que usa un agente de condensación y similares.

Estos métodos se describen de forma específica.

- 5 (1) Puede llevarse a cabo un método que usa un haluro de ácido, por ejemplo, sometiendo un ácido carboxílico a la reacción con un agente formador de haluro de ácido (ejemplos: cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y similares) en un disolvente orgánico (ejemplos: cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano o disolventes mixtos de los mismos) o sin ningún disolvente a de -20 °C a temperatura de reflujo y sometiendo el haluro de ácido resultante a la reacción con, en presencia de una base (ejemplos: piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina y similares), una amina en un disolvente orgánico (ejemplos: cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano o disolventes mixtos de los mismos) a una temperatura de 0 a 40 °C. Alternativamente el método puede llevarse a cabo sometiendo el haluro de ácido resultante a la reacción con una amina en un disolvente orgánico (ejemplos: dioxano, tetrahidrofurano o disolventes mixtos de los mismos) usando una solución acuosa alcalina (ejemplos: bicarbonato sódico acuoso o solución de hidróxido sódico) a de 0 a 40 °C.
- 10 (2) Puede llevarse a cabo un método que usa un anhídrido de ácido mixto, por ejemplo, sometiendo un ácido carboxílico a la reacción con un haluro de ácido (ejemplos: cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo, cloruro de mesilo y similares) o un derivado de ácido (ejemplos: cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo y similares) en un disolvente orgánico (ejemplos: cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano o disolventes mixtos de los mismos) o sin ningún disolvente, en presencia de una base (ejemplos: piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, diisopropiletilamina y similares), a de 0 a 40 °C y sometiendo el anhídrido de ácido mixto resultante a la reacción con una amina en un disolvente orgánico (ejemplos: cloroformo, diclorometano, éter dietílico, tetrahidrofurano o disolventes mixtos de los mismos) a de 0 a 40 °C.
- 15 (3) Puede llevarse a cabo un método que usa un agente de condensación, por ejemplo, sometiendo un ácido carboxílico a la reacción con una amina en un disolvente orgánico (ejemplos: cloroformo, diclorometano, dimetilformamida, éter dietílico, tetrahidrofurano o disolventes mixtos de los mismos) o sin ningún disolvente, en presencia o ausencia de una base (ejemplos: piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina y similares) usando un agente de condensación (ejemplos: 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (PPA), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (pyBOP) y similares) y opcionalmente usando 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) a de 0 a 40 °C.
- 20
- 25
- 30

35 Las reacciones (1), (2) y (3) se llevan a cabo deseablemente en atmósfera de gas inerte (argón nitrógeno y similares) y en condiciones anhidras.

40 Cuando el presente compuesto representado por la fórmula general (I-P1) y el compuesto de material de partida representado por la fórmula general (I-P2) o la fórmula general (I-P3) tiene un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo amino o un grupo mercapto, el grupo funcional puede protegerse de forma apropiada antes de la reacción de amidación, seguido de desprotección del grupo protector para producir el presente compuesto, como prevé con facilidad un experto en la técnica.

45 Los ejemplos del grupo protector de un grupo hidroxilo incluyen un grupo metilo, un grupo tritilo, un grupo metoximetilo (MOM), un grupo 1-etoxietilo (EE), un grupo metoxietoximetilo (MEM), un grupo 2-tetrahidropiranilo (THP), un grupo trimetilsililo (TMS), un grupo trietilsililo (TES), un grupo t-butildimetilsililo (TBDMS), un grupo t-butildifenilsililo (TBDPS), un grupo acetilo (Ac), un grupo pivaloilo, un grupo benzoilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo aliloxycarbonilo (Alloc), un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo (Troc) y similares.

50 Los ejemplos del grupo protector de un grupo carboxi incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo t-butilo, un grupo alilo, un grupo fenacilo, un grupo bencilo y similares.

55 Los ejemplos del grupo protector de un grupo amino incluyen un grupo benciloxycarbonilo, un grupo t-butoxycarbonilo, un grupo aliloxycarbonilo (Alloc), un grupo 1-metil-1-(4-bifenil)etoxycarbonilo (Bpoc), un grupo trifluoroacetilo, un grupo 9-fluorenilmetoxycarbonilo, un grupo bencilo (Bn), un grupo p-metoxibencilo, un grupo benciloximetilo (BOM), un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM), grupo 2-nitrobencenosulfonilo y similares.

Los ejemplos del grupo protector de un grupo mercapto incluyen un grupo bencilo, un grupo metoxibencilo, un grupo metoximetilo (MOM), un grupo 2-tetrahidropiranilo (THP), un grupo difenilmetilo, un grupo acetilo (Ac) y similares.

60 Los grupos protectores de un grupo hidroxilo, grupo carboxi, grupo amino o grupo mercapto no se limitan a los descritos anteriormente, siempre que se separen fácil y selectivamente. Por ejemplo, pueden usarse a los descritos en Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1999).

65 Las reacciones de desprotección de un grupo hidroxilo, grupo carboxi, grupo amino o grupo mercapto son bien conocidas y los ejemplos de las mismas incluyen:

- (1) reacción de desprotección por hidrólisis alcalina;
 (2) reacción de desprotección en condiciones ácidas;
 (3) reacción de desprotección por hidrogenólisis;
 (4) reacción de desprotección usando un quelato metálico;
 5 (5) reacción de desprotección usando un metal;
 (6) reacción de desprotección de un grupo sililo y similares.

Los métodos se describen de forma específica.

- 10 (1) Una reacción de desprotección por hidrólisis alcalina (tal como reacción de desprotección de un grupo trifluoroacetilo y similares) puede realizarse, por ejemplo, en un disolvente orgánico (ejemplos: metanol, tetrahidrofurano, 1, 4-dioxano o disolventes mixtos de los mismos), usando un hidróxido de un metal alcalino (ejemplos: hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio y similares), un hidróxido de un metal alcalinotérreo (ejemplos: hidróxido de bario, hidróxido de calcio y similares) o una sal de carbonato (ejemplos: carbonato de sodio, carbonato potásico y similares) o una solución acuosa de la misma o una mezcla de los mismos a una temperatura de 0 a 40 °C.
- 15 (2) Una reacción de desprotección en condiciones ácidas (tal como reacción de desprotección de un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo tritilo y similares) puede realizarse en, por ejemplo, agua o un disolvente orgánico (ejemplos: diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, acetato de etilo, anisol o disolventes mixtos de los mismos) y en un ácido orgánico (ejemplos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y similares), un ácido inorgánico (ejemplos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares) o una mezcla de los mismos (ejemplos: bromuro de hidrógeno/ácido acético y similares) a una temperatura de 0 a 100 °C.
- 20 (3) Una reacción de desprotección por hidrogenólisis (tal como reacción de desprotección de un grupo bencilo, un grupo benzhidrido, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo aliloxicarbonilo y similares) puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un disolvente (ejemplos: disolventes de éter (ejemplos: tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, éter dietílico y similares), disolventes alcohólicos (ejemplos: metanol, etanol y similares), disolventes de benceno (ejemplos: benceno, tolueno y similares), disolventes de cetona (ejemplos: acetona, metil etil cetona y similares), disolventes de nitrilo (ejemplos: acetonitrilo y similares), disolventes de amida (ejemplos: N,N-dimetilformamida y similares), agua, acetato de etilo, ácido acético o disolventes mixtos de los mismos) en presencia de un catalizador (ejemplos: paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney y similares) a presión normal o aumentada en atmósfera de hidrógeno o en presencia de formiato amónico a una temperatura de 0 a 200 °C.
- 25 (4) Una reacción de desprotección que usa un quelato metálico (tal como reacción de desprotección de un grupo aliloxicarbonilo) puede realizarse, por ejemplo, en un disolvente orgánico (ejemplos: diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, 1,4-dioxano, etanol y similares), agua o un disolvente mixto de los mismos, en presencia de un reactivo trampa (ejemplos: tributilestaño hidruro, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina, pirrolidina y similares), un ácido orgánico (ejemplos: ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etilhexanoico y similares) y/o una sal de ácido orgánico (ejemplos: 2-etilhexanoato sódico, 2-etilhexanoato potásico y similares), en presencia o ausencia de un reactivo basado en fosfina (ejemplos: trifenilfosfina y similares), usando un quelato metálico (ejemplos: tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I) y similares) a una temperatura de 0 a 40 °C.
- 30 (5) Una reacción de desprotección que usa un metal puede realizarse, por ejemplo, en un disolvente ácido (ejemplos: ácido acético, un tampón de pH 4,2 a 7,2 o una solución mixta de los anteriormente mencionados con un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano) y en presencia de polvo de cinc, opcionalmente aplicando ondas de ultrasonidos a una temperatura de 0 a 40 °C.
- 35 (6) Puede llevarse a cabo una reacción de desprotección de un grupo sililo, por ejemplo, en un disolvente orgánico miscible en agua (ejemplos: tetrahidrofurano, acetonitrilo o disolventes mixtos de los mismos), usando fluoruro de tetrabutilamonio a una temperatura de 0 a 40 °C.
- 40
- 45
- 50

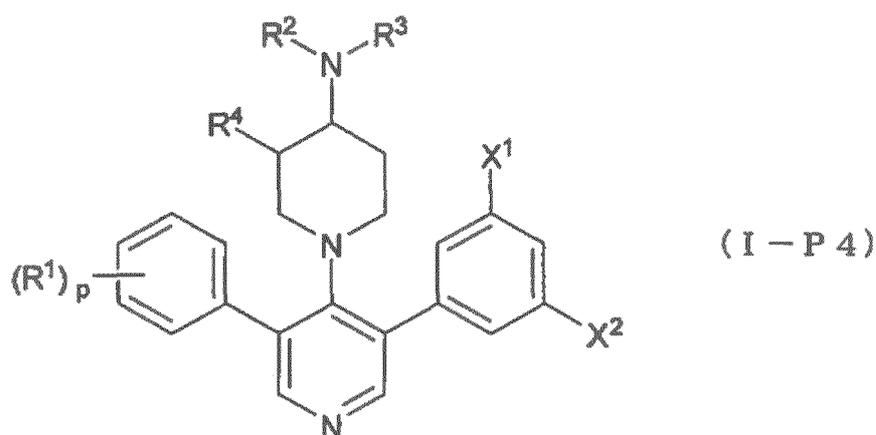
Un compuesto presente deseado puede producirse fácilmente mediante el empleo apropiado de cualquiera de las reacciones de desprotección de acuerdo con el propósito, como prevé con facilidad un experto en la técnica.

Si es necesario, la reacción puede ir seguida además por un procedimiento para convertir el producto en una sal deseada de acuerdo con métodos bien conocidos.

[A2]

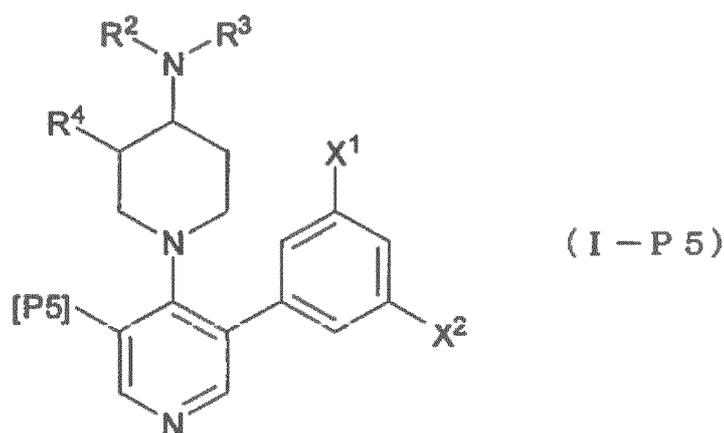
Entre los presentes compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto en el que L representa un enlace, es decir el compuesto representado por la fórmula general (I-P4):

60



en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se ha indicado anteriormente; puede producirse sometiéndolo a un compuesto representado por la fórmula general (I-P5):

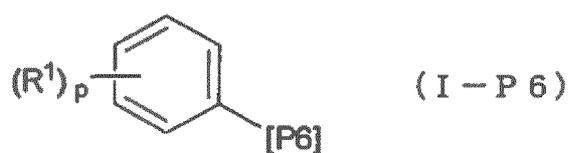
5



en donde [P5] representa un grupo saliente (ejemplos: un átomo de halógeno, mesilato, triflato y similares) y otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente;

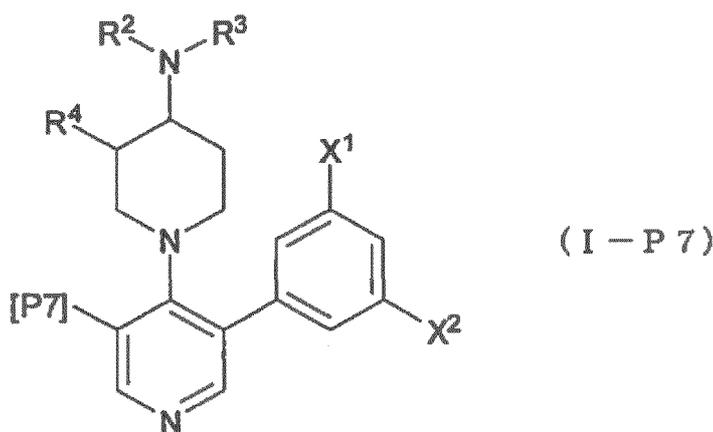
10

a la reacción con un compuesto representado por la fórmula general (I-P6):

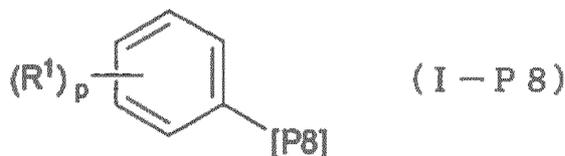


15

en donde [P6] representa un grupo de ácido borónico (-B(OH)₂) o un grupo de éster borónico (-B(OR_i)(OR_{ii})) (en donde, en el grupo, R_i y R_{ii} respectivamente e independientemente representan un alquilo C1-3 o juntos pueden formar un anillo) (por ejemplo, grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo y similares) y otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente; o sometiéndolo a un compuesto representado por la fórmula general (I-P7):



5 en donde [P7] representa un grupo de ácido borónico (-B(OH)₂) o un grupo de éster borónico (-B(OR_i)) (OR_{ii}) (en donde, en el grupo, R_i y R_{ii} respectiva e independientemente representan un alquilo C1-3 o juntos pueden formar un anillo) (por ejemplo, grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo y similares) y otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente; a la reacción con un compuesto representado por la fórmula general (I-P8):



10 en donde [P8] representa un grupo saliente (ejemplos: un átomo de halógeno, mesilato, triflato y similares) y otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente. Tras la reacción, opcionalmente puede protegerse un grupo funcional y/o desprotegerse como se describe anteriormente.

15 La reacción anterior es bien conocida. Por ejemplo, la reacción puede realizarse en un disolvente orgánico (ejemplos: benceno, tolueno, dimetilformamida, dioxano, tetrahidrofurano, metanol, acetonitrilo, dimetoxietano, acetona o disolventes mixtos de los mismos), en presencia de una base (ejemplos: etilato sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, trietilamina, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de talio, fosfato tripotásico, fluoruro de cesio, hidróxido de bario, fluoruro de tetrabutilamonio y similares) o una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos y un catalizador (ejemplos:

20

bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II) ((A-taPhos)₂PdCl₂), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh₃)₄),
 25 dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (PdCl₂(PPh₃)₂), acetato de paladio (Pd(OAc)₂), negro de paladio, 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno)dicloropaladio (PdCl₂(dppf)₂), dicloruro de dialilpaladio (PdCl₂(alil)₂), yoduro de fenilbis(trifenilfosfina)paladio (PhPdI(PPh₃)₂) y similares) a temperatura ambiente a 120 °C.

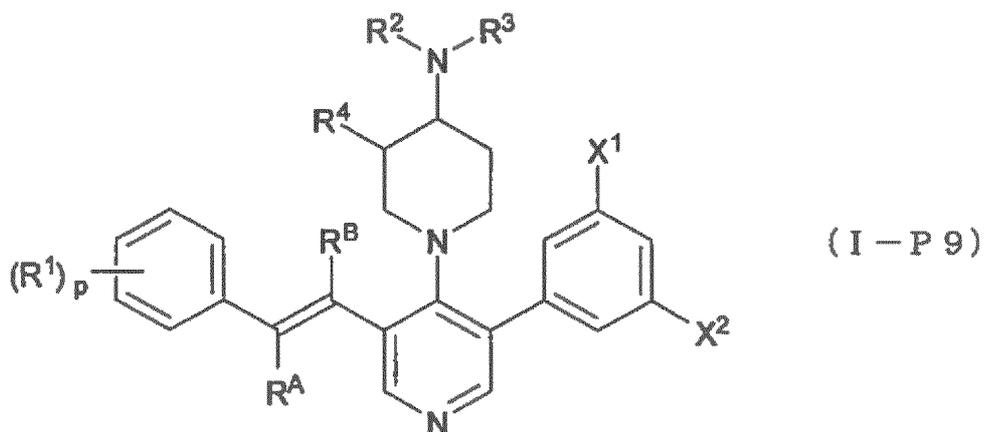
La reacción de protección y/o desprotección de un grupo funcional puede realizarse de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

30

[A3]

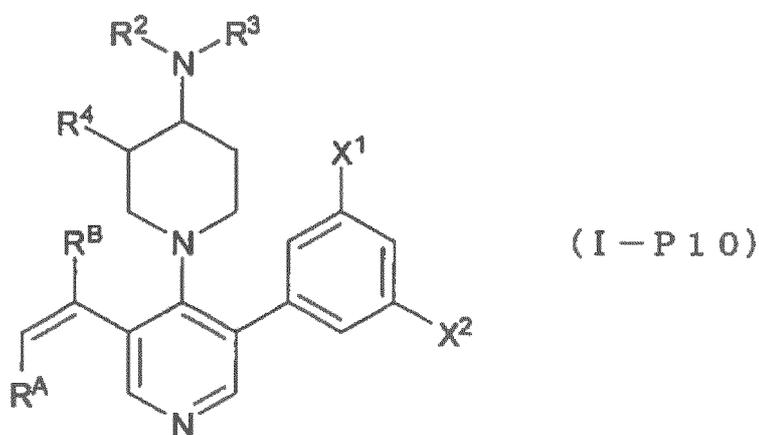
Entre los presentes compuestos representados por la fórmula general (I), el compuesto en donde L representa -CR^A=CR^B- (en donde, en el grupo, R^A y R^B respectiva e independientemente representan un átomo de hidrógeno o un alquilo C1-4 y la flecha indica el sitio de unión al anillo de piridina), concretamente el compuesto representado por la fórmula general (I-P9):

35



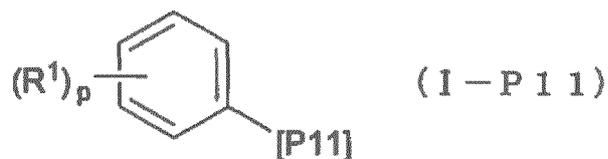
en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se ha indicado anteriormente; puede producirse sometiéndolo a un compuesto representado por la fórmula general (I-P10):

5



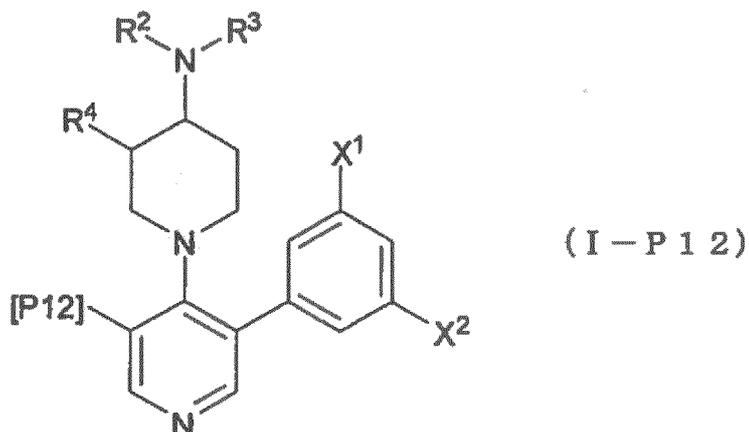
en donde todos los símbolos tienen los mismos significados que se ha indicado anteriormente; a la reacción con un compuesto representado por la fórmula general (I-P11):

10

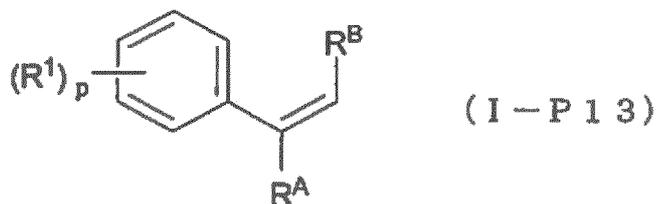


en donde [P11] representa un átomo de halógeno y otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente; o sometiéndolo a un compuesto representado por la fórmula general (I-P12):

15



en donde [P12] representa un átomo de halógeno y otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente; a una reacción con un compuesto representado por la fórmula general (I-P13):



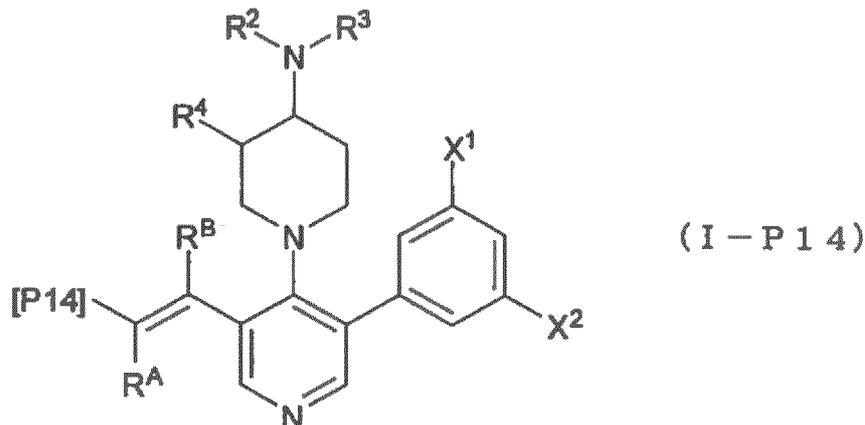
5 en donde todos los símbolos tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente. Tras la reacción, opcionalmente puede protegerse un grupo funcional y/o desprotegerse como se describe anteriormente.

10 La reacción anterior es bien conocida. Por ejemplo, la reacción puede realizarse en un disolvente orgánico (ejemplos: dioxano, tolueno, dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetil sulfóxido, nitrometano, metanol, etanol, acetonitrilo o disolventes mixtos de los mismos) o un disolvente mezcla del disolvente orgánico con agua, en presencia de una base (ejemplos: dicitohexilmetilamina, fosfato tripotásico, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de plata, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, trietilamina, tributilamina, acetato de sodio, carbonato de cesio, *tert*-butóxido potásico, *tert*-butóxido sódico, hidróxido de litio y similares) o una solución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos y un catalizador (ejemplos: tetraquis(trifenilfosfina)paladio (Pd(PPh₃)₄), bis(triterc-butilfosfina)paladio (0) (Pd(tBu₃P)₂), paladio, acetato de paladio (Pd(OAc)₂), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (Pd(dba)₂), dicloro(1,2-bis(difenilfosfino)etano)paladio (II) (PdCl₂(dppe)), cloruro de paladio (PdCl₂), dicloruro de dialilpaladio (PdCl₂(alil)₂), acetato de cobre (Cu(OAc)₂), tributilfosfina (PBu₃), trifenilfosfina (PPh₃), tri-*o*-tolilfosfina (P(*o*-tolil)₃) o un catalizador mezcla de los mismos a de temperatura ambiente a 160 °C.

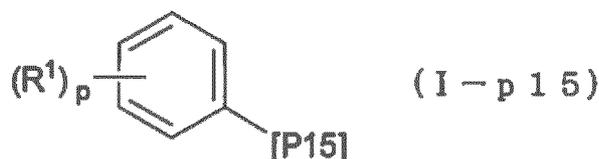
La reacción de protección y/o desprotección de un grupo funcional puede realizarse de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

25 [A4]

Como alternativa, el compuesto representado por la fórmula general (I-P9) puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (I-P14):

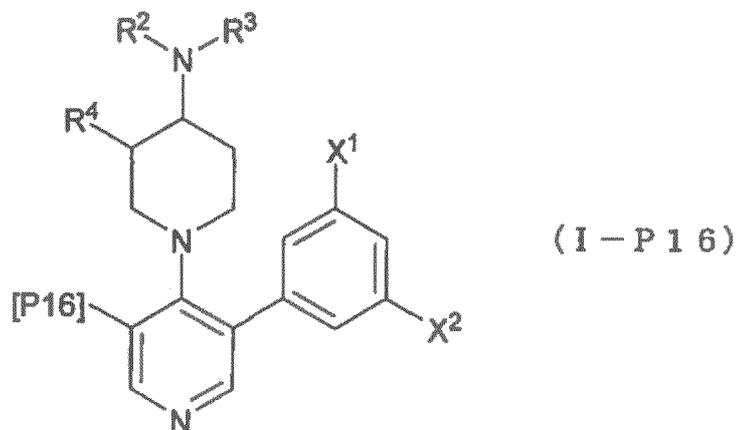


30 en el que [P14] representa un grupo de ácido borónico (-B(OH)₂) o un grupo de éster borónico (-B(OR_i)(OR_{ii})) (en donde en el grupo, R_i y R_{ii} respectiva e independientemente representan un alquilo C1-3 o juntos pueden formar un anillo) (por ejemplo, grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo y similares) y otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente; a la reacción con un compuesto representado por la fórmula general (I-p15):

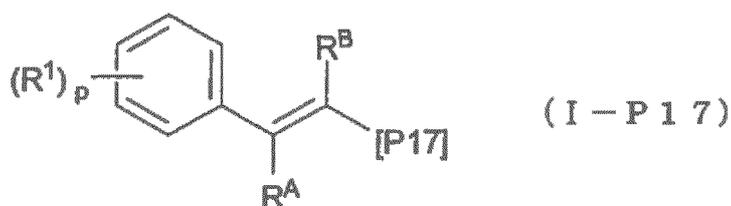


40 en donde [P15] representa un grupo saliente (ejemplos: un átomo de halógeno, mesilato, triflato y similares) y

otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente;
o sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (I-P16):



5 en donde [P16] representa un grupo saliente (ejemplos: un átomo de halógeno, mesilato, triflato y similares) y otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente;
a la reacción con un compuesto representado por la fórmula general (I-P17):



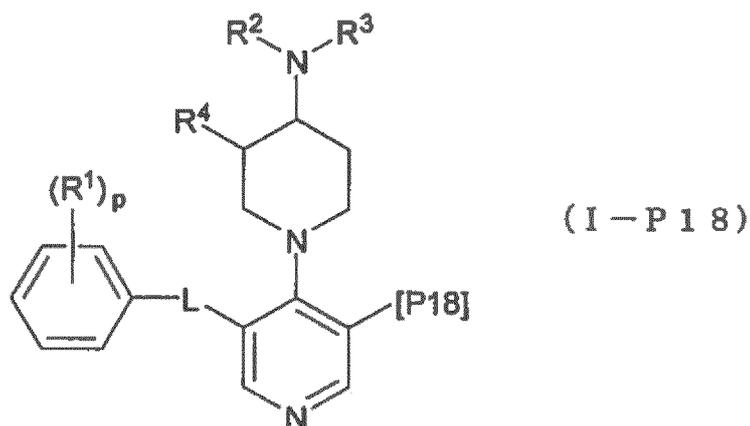
10 en donde [P17] representa un grupo de ácido borónico (-B(OH)₂) un grupo de éster borónico (-B(OR_i)(OR_{ii})) (donde, en el grupo, R_i y R_{ii} respectivamente e independientemente representan un alquilo C1-3 o juntos pueden formar un anillo) (por ejemplo, grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo y similares) y otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente. Tras la reacción, opcionalmente puede protegerse un grupo funcional y/o desprotegerse como se describe anteriormente.

La reacción anterior puede llevarse a cabo de manera similar a la de la reacción descrita en [A2].

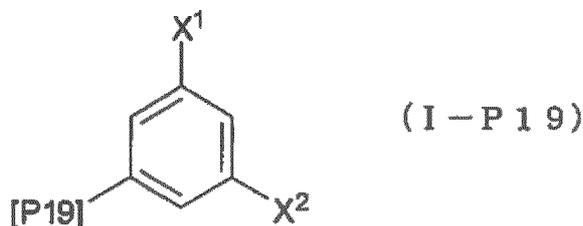
20 La reacción de protección y/o desprotección de un grupo funcional puede realizarse de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

[A5]

25 El presente compuesto representado por la fórmula general (I) puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (I-P18):



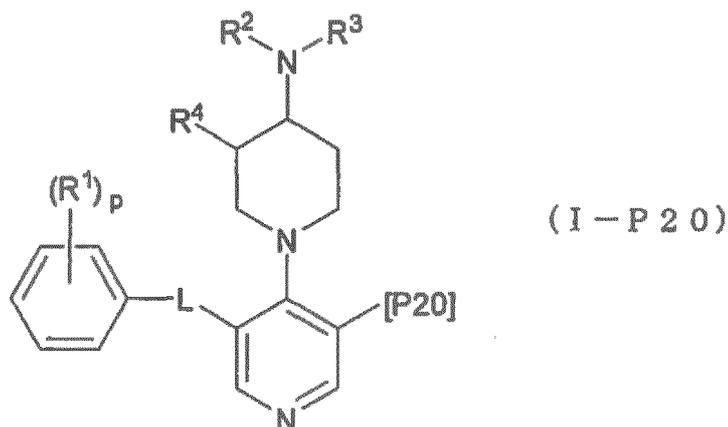
en donde [P18] representa un grupo saliente (ejemplos: un átomo de halógeno, mesilato, triflato y similares) y otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente; a la reacción con un compuesto representado por la fórmula general (I-P19):



5

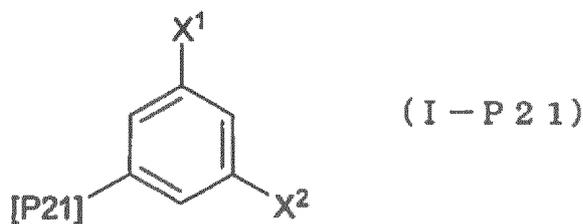
en el que [P19] representa un grupo de ácido borónico (-B(OH)₂) o un grupo de éster borónico (-B(OR_i)(OR_{ii})) (en donde en el grupo, R_i y R_{ii} respectiva e independientemente representan un alquilo C1-3 o juntos pueden formar un anillo) (por ejemplo, grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo y similares) y otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente; o sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (I-P20):

10



15

en el que [P20] representa un grupo de ácido borónico (-B(OH)₂) o un grupo de éster borónico (-B(OR_i)(OR_{ii})) (en donde en el grupo, R_i y R_{ii} respectiva e independientemente representan un alquilo C1-3 o juntos pueden formar un anillo) (por ejemplo, grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo y similares) y otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente; a la reacción con un compuesto representado por la fórmula general (I-P21):



20

en donde [P21] representa un grupo saliente (ejemplos: un átomo de halógeno, mesilato, triflato y similares) y otros símbolos tienen los mismos significados que anteriormente. Tras la reacción, opcionalmente puede protegerse un grupo funcional y/o desprotegerse como se describe anteriormente.

25

La reacción anterior puede llevarse a cabo de manera similar a la de la reacción descrita en [A2].

La reacción de protección y/o desprotección de un grupo funcional puede realizarse de acuerdo con los métodos descritos anteriormente.

30

Entre los compuestos presentes, los compuestos ópticamente activos pueden producirse con un material de partida o reactivo activo ópticamente o producirse resolviendo un intermedio racémico y conduciendo el producto resuelto al presente compuesto o resolviendo un compuesto racémico presente.

El método de resolución se conoce bien y los ejemplos del mismo que incluyen un método en el cual se forma una sal o un quelato con un compuesto activo ópticamente diferente, seguido de recristalización y aislamiento de un compuesto deseado o un método en el que la separación se lleva a cabo directamente con una columna quirral y similar.

5 Los materiales de partida, es decir los compuestos representado por las fórmulas generales (I-P2), (I-P3), (I-P5), (I-P6), (I-P7), (I-P8), (I-P10), (I-P11), (I-P12), (I-P13), (I-P14), (I-P15), (I-P16), (I-P17), (I-P18), (I-P19), (I-P20) e (I-P21), se conocen bien *per se* o pueden producirse fácilmente por métodos bien conocidos *per se* o por una combinación de métodos descritos en, por ejemplo, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*", 2ª edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999) y similares.

En las reacciones ejemplificadas en el presente documento, puede usarse cualquier medio de calentamiento tal como baño de agua, baño de aceite, baño de arena y microondas.

15 En las reacciones ejemplificadas en el presente documento, puede usarse un reactivo soportado en fase sólida soportado sobre un polímero (tal como poliestireno, poliacrilamida, polipropileno y polietilenglicol), si es apropiado.

Los productos de las reacciones ejemplificadas en el presente documento pueden purificarse por medios de purificación convencionales, por ejemplo, destilación a presión normal o reducida, cromatografía (tal como cromatografía líquida de alta resolución, cromatografía de capa fina o cromatografía en columna) usando gel de sílice, una resina de intercambio iónico, una resina eliminadora o silicato de magnesio o por lavado o recristalización. La purificación puede llevarse a cabo tras cada etapa de reacción o después de una serie de reacciones.

[Toxicidad]

25 El presente compuesto tiene baja toxicidad y por lo tanto puede usarse con seguridad como medicamento.

[Aplicación a medicamentos]

30 El presente compuesto tiene actividad agonista del receptor de somatostatina y por lo tanto, puede usarse como agente para la profilaxis y/o terapia de enfermedades relacionadas con la somatostatina (enfermedades en las que está implicada la somatostatina en sí o una hormona modulada por la somatostatina) en mamíferos, particularmente en seres humanos.

35 Los ejemplos de dichas enfermedades incluyen enfermedades hormonales (ejemplos: acromegalia, gigantismo, gigantismo pituitario, enfermedad de Cushing, enfermedad de Graves, hipertiroidismo y similares), ateliosis (ejemplos: displasia esquelética, síndrome de Noonan, obesidad, ateliosis acompañada de obesidad, hipoplasia uterina, insuficiencia renal acompañada de ateliosis, síndrome X y similares), cáncer o adenoma (ejemplos: leucemia, condrosarcoma, melanoma, lipoma, meningioma, neuroblastoma, adenoma hipofisario, adenoma pituitario acompañado de cefalea, adenoma secretor de hormona del crecimiento, adenoma secretor de factor de liberación de hormona del crecimiento, adenoma secretor de gonadotropina, prolactinoma, tiotropinoma, VIPoma, adenoma secretor de ACTH, cáncer de tiroides, cáncer medular de tiroides, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de hígado, adenoma neuroendocrino gastrointestinal y pancreático, gastrinoma, síndrome carcinoide, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, carcinoma de células de los islotes, carcinoma secretor de insulina, glucagonoma, 45 cáncer de próstata, caquexia cancerosa, hemangioma colorrectal y similares), enfermedades gastrointestinales (ejemplos: síntomas gastrointestinales que acompañan a la obstrucción gastrointestinal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, enfermedad de reflujo gastroduodenal, exceso de secreción de ácido gástrico, úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, gastroenteropatía por pérdida de proteínas, síndrome de evacuación gástrica rápida, síndrome del intestino corto, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, síndrome del colon irritable, fistula enterocutánea, dispepsia funcional, náuseas, vómitos, distensión abdominal y similares), diarrea (ejemplos: síndrome de diarrea acuosa, diarrea secundaria crónica, diarrea inducida por quimioterapia, diarrea intratable acompañada del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, síndrome del intestino irritable acompañado de diarrea, diarrea después de una cirugía y similares), enfermedades vasculares (ejemplos: retinopatía proliferativa, degeneración macular, degeneración macular asociada a la edad, hemorragia gastrointestinal, úlcera gastroduodenal acompañada de hemorragia, varices esofágicas sangrantes, varices sangrantes de pacientes con cirrosis, hipertensión portal, injerto vascular sangrante, reestenosis, formación de cicatrices, psoriasis, esclerosis sistémica (esclerodermia), rechazo crónico de aloinjertos, hipotensión, aterosclerosis, reestenosis posterior a PTCA, cardiomiopatía hipertrófica, arteriosclerosis, valvulopatía cardíaca, infarto de miocardio y similares), fibrosis (ejemplos: fibrosis de la piel, fibrosis del sistema nervioso central, fibrosis nasal, fibrosis pulmonar, fibrosis hepática, fibrosis renal, fibrosis inducida por quimioterapia y similares), diabetes y complicaciones de la diabetes (ejemplos: diabetes, diabetes insulino dependiente, retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética, fenómeno del alba, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperlipidemia y similares), enfermedades inflamatorias (ejemplos: artritis, artritis reumatoide, psoriasis, inflamación localizada, quemadura solar, eccema y similares), enfermedades del sistema nervioso central (ejemplos: demencia, enfermedad de Alzheimer, epilepsia y similares), enfermedades respiratorias (ejemplos: síndrome de apnea del sueño y similares), enfermedades pancreáticas (ejemplos: pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, fístula

cutánea pancreática, pseudoquiste pancreático, ascitis, fistula pancreática, síntomas relacionados con la cirugía pancreática y similares), enfermedades hepáticas (ejemplos: quistes hepáticos y similares), enfermedades renales (ejemplos: síndrome hepatorenal, quiste renal, nefropatía y similares), enfermedades ováricas (ejemplos: síndrome del ovario poliquístico y similares), enfermedades óseas y articulares (ejemplos: osteoporosis, artrosis y similares), dolor, cefalea y similares. El presente compuesto también puede usarse para, tras introducir una sustancia radiactiva (ejemplos: ^{123}I , ^{125}I , ^{111}In y similares) directamente en el compuesto o mediante un espaciador adecuado, obtener imágenes de tumores que tienen receptores de somatostatina. El presente compuesto puede usarse para, tras introducir un fármaco antitumoral directamente en el compuesto o mediante un espaciador adecuado, dirigirse a tumores que tienen receptores de somatostatina.

Entre otras cosas, el presente compuesto es útil para la profilaxis y/o terapia de la acromegalia, gigantismo, gigantismo pituitario, adenoma hipofisario, adenoma pituitario acompañado de cefalea, adenoma secretor de hormona del crecimiento, adenoma neuroendocrino gastrointestinal y pancreático, gastrinoma, síndrome carcinoide, carcinoma secretor de insulina, glucagonoma, síntomas gastrointestinales que acompañan a la obstrucción gastrointestinal, quiste renal, quiste hepático, varices esofágicas sangrantes, hipertensión portal, retinopatía diabética, demencia, enfermedad de Alzheimer, dolor y cefalea. El presente compuesto es particularmente adecuado para la profilaxis y/o la terapia de la acromegalia y los síntomas gastrointestinales que acompañan a la obstrucción gastrointestinal.

Los ejemplos de síntomas gastrointestinales que acompañan a la obstrucción gastrointestinal como se usa en el presente documento incluyen síntomas gastrointestinales que acompañan a la obstrucción gastrointestinal observados en el cuidado paliativo para pacientes con cánceres avanzados y recidivantes, que pueden aliviarse mediante el presente compuesto.

Los ejemplos de métodos distintos a los descritos en los ejemplos para evaluar la actividad farmacológica de los presentes compuestos incluyen un sistema de evaluación para suprimir la secreción de ácidos gástricos usando ratas. Por ejemplo, puede evaluarse la supresión de la secreción de ácido gástrico mediante los presentes compuestos usando el método a continuación.

(Evaluación de la supresión de secreción de ácido gástrico usando ratas)

Se somete a ayuno durante una noche a ratas (ratas Crl:CD(SD) IGS macho de 7 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.)) y se les priva de agua durante 2 horas antes de la evaluación. Se coloca una aguja permanente en la cola de ratas anestesiadas con isoflurano. Tras despertarse, se administra de manera continua y por vía intravenosa a las ratas un medio (suero salino (suero salino normal de Otsuka, Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.)) o un compuesto de ensayo disuelto en el medio a través de la aguja permanente. Una hora después de iniciarse la administración, se exponen los abdómenes de las ratas bajo anestesia con isoflurano y se liga el píloro gástrico con un hilo. Tras cerrar el abdomen, se despiertan las ratas. A las 5 horas después de iniciarse la administración (4 horas después del ligamiento pilórico), se exponen los abdómenes de las ratas nuevamente bajo anestesia con isoflurano, se pinza el cardias gástrico con pinzas y se sacrifica a las ratas por exanguinación. Se centrifuga el contenido gástrico a 500 x g durante 15 minutos, se recupera el sobrenadante en forma de jugo gástrico y se determina la cantidad de jugo gástrico por peso corporal (ml/100 g de PC). Se determina la concentración de ácido (mmol/ml) del jugo gástrico mediante titulación por retroceso usando un titulador automático COM1600ST (Hitachi High-Technologies Corporation (Hiranuma Sangyo Co., Ltd.)). El producto de la cantidad de jugo gástrico y la concentración de ácido se determina como la cantidad de secreción de ácido gástrico (mmol/100 g de PC) y después, se determina el porcentaje (%) de la supresión de la secreción de ácido gástrico mediante la ecuación: $\{\text{porcentaje de supresión de secreción de ácido gástrico (\%)}\} = \{[\text{la cantidad de secreción de ácido gástrico del grupo al que se administra el medio}] - [\text{la cantidad de secreción de ácido gástrico del grupo al que se administra un compuesto de ensayo}]\} / [\text{la cantidad de secreción de ácido gástrico del grupo al que se administra el medio}] \times 100\}$.

Los inventores de la presente invención han descubierto que de acuerdo con este sistema de evaluación, la octreotida, por ejemplo, muestra un porcentaje de supresión de la secreción de ácido gástrico del 39 % a una tasa de administración de 1 μg (microgramo)/kg/h.

Aparte de las enfermedades listadas anteriormente, los presentes compuestos también pueden usarse para la profilaxis y/o terapia de diversas patologías en las que está implicada la somatostatina, por ejemplo, las enfermedades descritas en Life Sciences, 1987, Vol.40, p.419-437; y The European Journal of Medicine, 1993, Vol.2, p.97-105.

Tras usar el presente compuesto con fines farmacéuticos, puede usarse el presente compuesto no solo como fármaco único, sino también como un fármaco combinado con un componente activo adicional, por ejemplo, los listados a continuación en el presente documento, a fin de, por ejemplo, (1) complementar y/o potenciar el efecto del mismo para la profilaxis, terapia y/o mejora de los síntomas, (2) mejora de la cinética de absorción, reducción de la dosis del mismo y/o (3) aliviar los efectos secundarios del mismo.

Cuando el presente compuesto se usa para la profilaxis y/o terapia de la acromegalia, los ejemplos de fármacos que pueden usarse con el presente compuesto en combinación incluyen análogos de somatostatina, antagonistas del

receptor de la hormona del crecimiento, agonistas del receptor de dopamina y similares.

Los pacientes con acromegalia normalmente tienen enfermedades asociadas relacionadas con el estilo de vida, tales como diabetes, hipertensión, hiperlipidemia y obesidad y varias enfermedades distintas. Por lo tanto, el presente compuesto puede usarse en combinación con, por ejemplo, agentes terapéuticos para la diabetes (ejemplos: agentes sensibilizantes a la insulina, agentes promotores de la secreción de insulina (ejemplos: sulfonilurea y similares), biguanida, insulina, inhibidores de α -glucosidasa, agonistas del receptor adrenérgico β_3 , Inhibidores de dipeptidil peptidasas IV, agonistas de amilina, inhibidores de fosfotirosina fosfatasa, inhibidores de la glucogénesis, inhibidores de SGLT (cotransportador de sodio y glucosa) y otros agentes terapéuticos para la diabetes), agentes terapéuticos para complicaciones de la diabetes (ejemplos: inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores de la glucación, inhibidores de proteína cinasa C, factores neurotróficos, agentes que aumentan los factores neurotróficos, agentes que promueven la regeneración nerviosa y otros agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas), agentes terapéuticos para la hipertensión (ejemplos: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de calcio, abridores del canal de potasio, antagonistas de angiotensina II y similares), agentes terapéuticos para la hiperlipidemia (ejemplos: inhibidores de HMG-CoA reductasa, compuestos de fibrato, inhibidores de escualeno sintasa, antioxidantes y similares), agentes antiobesidad (ejemplos: inhibidores de lipasa pancreática, agentes antiobesidad de acción central, supresores peptídicos del apetito, agonistas de colecistocinina y otros agentes antiobesidad), agentes terapéuticos para la artritis, agentes ansiolíticos, antidepressivos, agentes terapéuticos para la osteoporosis, fármacos antiepilépticos, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes antitrombóticos, agentes terapéuticos para la demencia, agentes terapéuticos para la disfunción eréctil, agentes terapéuticos para la incontinencia urinaria/frecuencia urinaria, agentes terapéuticos para la disuria, agentes antiinflamatorios no esteroideos, anestésicos locales, vitamina y similares. El presente compuesto también puede usarse en combinación con hormonas que promueven la secreción de otras hormonas del crecimiento (ejemplos: GHRHs), GH, IGF-1, citocinas y agentes para potenciar los efectos de las citocinas.

Cuando se usa el presente compuesto para la profilaxis y/o terapia de un síntoma gastrointestinal que acompaña a la obstrucción gastrointestinal, los ejemplos de fármacos que pueden usarse con el presente compuesto en combinación incluyen análogos de somatostatina, antagonistas del receptor D2 de dopamina, antagonistas del receptor H1 de histamina, fármacos concomitantes de antagonistas del receptor H1 de histamina e inhibidores de PDE, antagonistas del receptor H2 de histamina, agentes anticolinérgicos, antagonistas del receptor 5HT3 de serotonina, antagonistas del receptor 5HT4 de serotonina, corticosteroides, antagonistas de los receptores de NK1, antipsicóticos atípicos (MARTA), opioides, antagonistas de opioides y similares. Como alternativa, el presente compuesto puede usarse en combinación con, por ejemplo, proclorperazina, levomepromazina y similares.

Los ejemplos de análogos de somatostatina incluyen octreotida, lanreotida, pasireotida y similares.

Los ejemplos de antagonistas del receptor de la hormona del crecimiento incluyen pegvisomant y similares.

Los ejemplos de agonistas del receptor de la dopamina incluyen bromocriptina, cabergolina y similares.

Los ejemplos de agentes sensibilizantes a la insulina incluyen balaglitazona, netoglitazona, pioglitazona, rivoglitazona, rosiglitazona, farglitazar, muraglitazar, naveglitazar, ragaglitazar, tesaglitazar, reglixano, BM-13.1258, FK-614, KRP-297, LM-4156, LY-510929, MBX-102, MX-6054, R-119702, T-131, THR-0921, compuestos divulgados en el documento WO 2001/038325, compuestos divulgados en el documento WO 1999/058510 (tales como ácido (E)-4-[4-(5-metil-2-fenil-4-oxazolimetoxi)benciloximinio]-4-fenilbutírico) y similares.

Los ejemplos de sulfonilureas incluyen acetohexamida, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, glibuzol, glicopiramida, mitiglinida, nateglinida, repaglinida, senaglinida, tolazamida, tolbutamida, JTT-608 y similares.

Los ejemplos de biguanidas incluyen buformina, fenformina, metformina y similares.

Los ejemplos de insulinas incluyen insulina de origen animal extraída de páncreas bovino o porcino, insulina humana semisintética sintetizada a partir de insulina extraída de páncreas porcino, insulina humana sintetizada mediante ingeniería genética usando *Escherichia coli* o levaduras, insulina-cinc que contiene de un 0,45 a un 0,9 % (p/p) de cinc, insulina-cinc protamina producida a partir de cloruro de cinc, sulfato de protamina e insulina y similares. La insulina puede ser un fragmento o derivado (ejemplos: INS-1 y similares) de la misma y puede ser una formulación de insulina oral. La insulina incluye diversos tipos, tales como insulinas de acción ultra rápida, de acción rápida, bifásica, de acción intermedia y de larga duración, todas las cuales pueden usarse de manera adecuada seleccionando el tipo de acuerdo con las patologías de los pacientes.

Los ejemplos de inhibidores de α -glucosidasa incluyen acarbosa, emiglitalo, miglitol, voglibosa y similares.

Los ejemplos de agonistas del receptor adrenérgico β_3 incluyen AJ-9677, AZ40140 y similares.

- Los ejemplos de inhibidores de dipeptidil peptidasa IV incluyen sitagliptina, alogliptina, vildagliptina, linagliptina, anagliptina, saxagliptina, teneligliptina, bisegliptina, carmegliptina, evogliptina, omarigliptina, denagliptina, dutogliptina, gemigliptina, gosogliptina, melogliptina, NVP-DPP-728, PT-100, P32/98, TS-021, TA-6666, KRP-104, DSP-7238, SYR-472 (trelagliptina), TAK-100 y similares.
- 5 Los ejemplos de agonistas de amilina incluyen pramlintida y similares.
- Los ejemplos de inhibidores de fosfotirosina fosfatasa incluyen vanadato de sodio y similares.
- 10 Los ejemplos de inhibidores de la glucogénesis incluyen inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas del glucagón y similares.
- Los ejemplos de inhibidores de SGLT (cotransportador de sodio-glucosa) incluyen ipraglifozina, luseoglifozina, tofoglifozina, canaglifozina, dapaglifozina y similares.
- 15 Los ejemplos de agentes terapéuticos para la diabetes distintos de los mencionados anteriormente incluyen bromocriptina, leptina, BAY-27-9955, agonistas del receptor de GLP-1 (ejemplos: GLP-1, GLP-1MR, liraglutida, AC-2993 (exendina-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131, exenatida y similares), agonistas de GPR40 (ejemplos: TK-875 y similares), agonistas de GPR119, inhibidores de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (ejemplos: BVT-3498 y similares), adiponectina o agonistas de la misma, inhibidores de IKK (ejemplos: AS-2868 y similares), agentes sensibilizantes a las leptinas, agonistas del receptor de somatostatina (ejemplos: compuestos divulgados en los documentos WO 2001/025228, WO 2003/042204, WO 1998/044921, WO 1998/045285, WO 1999/022735 y similares), agentes activadores de glucocinasa (ejemplos: RO-28-1675 y similares) y similares.
- 20 Los ejemplos de inhibidores de aldosa reductasa incluyen tolrestat, epalrestat, imirestat, zenarestat, fidarestat, zopolrestat, minalrestat, ranirestat, CT-112 y similares.
- Los ejemplos de inhibidores de la glucación incluyen pimagedina, ALT-946, ALT766, EXO-226 y similares.
- 30 Los ejemplos de inhibidores de proteína cinasa C incluyen ruboxiestaurina mesilato y similares.
- Los ejemplos de factores neurotróficos incluyen NGF, NT-3, BDNF y similares.
- Los ejemplos de agentes que aumentan los factores neurotróficos incluyen agentes promotores de la producción/secreción de neurotrofina divulgados en el documento WO 2001/014372 (ejemplos: 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol y similares).
- 35 Los ejemplos de agentes promotores de la regeneración de nervios incluyen Y-128, VX-853, prosaptida y similares.
- 40 Los ejemplos de otros agentes terapéuticos para las complicaciones de la diabetes distintos de los mencionados anteriormente incluyen alprostadil, tiaprida, cilostazol, mexiletina, icosapentato etilo, memantina, pimagedlina, inhibidores de AGE (ejemplos: ALT-946, alagebrium, piridorina, piridoxamina y similares), agentes eliminadores de oxígeno reactivo (ejemplos: ácido tióctico y similares), agonistas del receptor de somatostatina (ejemplos: BIM-23190), inhibidores de cinasa-1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK-1) y similares.
- 45 Los ejemplos de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina incluyen captopril, enalapril, alacepril, delapril, lisinopril, imidapril, benazepril, cilazapril, temocapril, trandolapril y similares.
- Los ejemplos de antagonistas del calcio incluyen manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina y similares.
- 50 Los ejemplos de abridores del canal de potasio incluyen levcromakalim, AL0671, NIP-121 y similares.
- Los ejemplos de antagonistas de angiotensina II incluyen losartán, candesartán cilexetilo, eprosartán, valsartán, irbesartán, olmesartán medoxomilo, E4177, ácido 1-[[[2'-(2,5-dihidro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-il)bifenil-4-il]metil]-2-etoxi-1H-bencimidazol-7-carboxílico y similares.
- 55 Los ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa incluyen pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina y similares.
- 60 Los ejemplos de compuestos de fibrato incluyen bezafibrato, clinofibrato, clofibrato, simfibrato, fenofibrato y similares.
- Los ejemplos de inhibidores de escualeno sintasa incluyen compuestos divulgados en el documento WO 1997/010224 (ejemplos: ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzooxazepin-3-il]acetil]piperidin-4-acético y similares) y similares.
- 65

Los ejemplos de antioxidantes incluyen ácido lipoico, probucol y similares.

Los ejemplos de inhibidores de la lipasa pancreática incluyen orlistat, cetilistat y similares.

- 5 Los ejemplos de agentes antiobesidad de acción central incluyen mazindol, dexfenfluramina, fluoxetina, sibutramina, fenfluramina, fentermina, anfepramona, dexamfetamina, fenilpropanolamina, clobenzorex y similares.

Los ejemplos de supresores peptídicos del apetito incluyen leptina, CNTF (factores neurotróficos ciliares) y similares.

- 10 Los ejemplos de agonistas de colecistocinina incluyen lintript, FPL-15849 y similares.

Los ejemplos de agentes antiobesidad distintos de los mencionados anteriormente incluyen lipstatina, antagonistas del receptor de MCH (ejemplos: SB-568849, SNAP-7941, compuestos divulgados en el documento WO 2001/082925, compuestos divulgados en el documento WO 2001/087834 y similares), antagonistas del neuropéptido Y (ejemplos: CP-422935 y similares), antagonistas del receptor cannabinoide (ejemplos: SR-141716, rimonabant y similares), antagonistas de grelina, inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (ejemplos: BVT-3498 y similares), agonistas de β 3 (ejemplos: AJ-9677, AZ40140 y similares), antialimentarios (ejemplos: P-57 y similares) y similares.

- 20 Los ejemplos de agentes terapéuticos para la artritis incluyen ibuprofeno y similares.

Los ejemplos de agentes ansiolíticos incluyen clordiazepóxido, diazepam, oxazolam, medazepam, cloxazolam, bromazepam, lorazepam, alprazolam, fludiazepam y similares.

- 25 Los ejemplos de antidepresivos incluyen fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, paroxetina, sertralina y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para la osteoporosis incluyen alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, risedronato disódico, pamidronato disódico, hidrato sódico de alendronato, incadronato disódico y similares.

- 30 Los ejemplos de fármacos antiepilépticos incluyen gabapentina, trileptal, keppra, zonegran, pregabalina, harkoserida, carbamazepina y similares.

- 35 Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes (ejemplos: ciclofosfamida, ifosfamida y similares), antimetabolitos (ejemplos: metotrexato, 5-fluorouracilo, derivados de 5-fluorouracilo (ejemplos: doxifluridina y similares) y similares), antibióticos anticáncer (ejemplos: mitomicina, doxorrubicina y similares), agentes anticáncer de origen vegetal (ejemplos: vincristina, vindesina, paclitaxel y similares), cisplatino, carboplatino, etopósido y similares.

- 40 Los ejemplos de agentes inmunoterapéuticos incluyen componentes de microorganismos o bacterias (ejemplos: derivados de dipéptido de muramilo, picibanil y similares), polisacáridos que tienen actividad inmunoestimulante (ejemplos: lentinano, sizofirano, Krestin® y similares), citocinas obtenidas mediante procedimientos de ingeniería genética (ejemplo: interferones, interleucinas (IL) (ejemplos: IL-1, IL-2, IL-12 y similares) y similares, factores estimulantes de colonias (ejemplos: factores estimuladores de colonias de granulocitos, eritropoyetina (EPO) y similares) y similares.

- 50 Los ejemplos de agentes antitrombóticos incluyen heparina (ejemplos: dalteparina, heparina y similares), warfarina (ejemplos: warfarina y similares), antitrombinas (ejemplos: argatrobán y similares), agentes trombolíticos (ejemplos: urocinasa, tisocinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa y similares), inhibidores de la agregación plaquetaria (ejemplos: ticlopidina, cilostazol, icosapentato etilo, beraprost, sarpogrelato y similares) y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para la demencia incluyen donepezil, galantamina, rivastigmina, tacrina y similares.

- 55 Los ejemplos de agentes terapéuticos para la disfunción eréctil incluyen apomorfina, sildenafilo y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para la incontinencia urinaria/frecuencia urinaria incluyen flavoxato, imidafenacina, oxibutinina, propiverina y similares.

- 60 Los ejemplos de agentes terapéuticos para la disuria incluyen inhibidores de acetilcolina esterasa (ejemplos: distigmina y similares) y similares.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios no esteroideos incluyen acetaminofeno, aspirina, indometacina y similares.

- 65 Los ejemplos de anestésicos locales incluyen capsaicina, lidocaína y similares.

- Los ejemplos de vitaminas incluyen vitamina B1, vitamina B12 y similares.
- 5 Los ejemplos de antagonistas del receptor D2 de dopamina incluyen proclorperazina, levomepromazina, risperidona, metoclopramida, domperidona y similares.
- 10 Los ejemplos de antagonistas del receptor H1 de histamina incluyen difenhidramina, clorfeniramina, dimenhidrinato, prometazina y similares.
- Los ejemplos de fármacos concomitantes de los antagonistas del receptor H1 de histamina con inhibidores de PDE incluyen fármacos concomitantes de difenhidramina/diprolifina y similares.
- 15 Los ejemplos de antagonistas del receptor H2 de histamina incluyen famotidina, cimetidina y similares.
- Los ejemplos de agentes anticolinérgicos incluyen escopolamina y similares.
- 20 Los ejemplos de antagonistas del receptor 5HT3 de serotonina incluyen tropisetron, granisetron, ondansetron, azasetron, ramosetron, indisetron, palonosetron y similares.
- Los ejemplos de antagonistas del receptor 5HT4 de serotonina incluyen cisaprida, mosaprida y similares.
- 25 Los ejemplos de corticosteroides incluyen dexametasona, betametasona, prednisona y similares.
- Los ejemplos de antagonistas del receptor NK1 incluyen aprepitant, fosaprepitant y similares.
- 30 Los ejemplos de antipsicóticos atípicos (MARTA) incluyen olanzapina, quetiapina, perospirona y similares.
- Los ejemplos de opioides incluyen morfina y similares.
- 35 Los ejemplos de antagonistas de opioides incluyen metilnaltrexona y similares.
- El fármaco combinado del presente compuesto y un fármaco adicional pueden administrarse en la forma de un fármaco concomitante que contiene ambos componentes en una formulación o pueden administrarse formulaciones separadas por la misma o por diferentes vías de administración. No es necesario que las formulaciones separadas se administren de forma simultánea y las formulaciones separadas pueden administrarse de forma secuencial con un tiempo de diferencia. Cuando las formulaciones se administran de forma secuencial, el orden de administración no está particularmente limitado y puede ajustarse de forma apropiada para poder obtener la eficacia deseada de los fármacos.
- 40 La dosificación del fármaco adicional que se usa en combinación con el presente compuesto puede aumentarse o disminuirse de manera apropiada de acuerdo con la dosificación clínica del mismo o de un fármaco similar. La relación entre el presente compuesto y el fármaco adicional puede ajustarse de forma apropiada considerando la edad y el peso del sujeto, el método de administración, el tiempo de administración, la enfermedad y la afección diana y similares. En general, 1 parte en peso del presente compuesto puede combinarse con de 0,01 a 100 partes en peso del fármaco adicional. Puede usarse una pluralidad de fármacos adicionales. Los fármacos adicionales pueden ser, además de los mencionados anteriormente, un fármaco que tiene el mismo mecanismo que los mencionados anteriormente. Dichos fármacos adicionales incluyen no solamente el que se acaba de descubrir sino también el que se descubrirá en el futuro.
- 45 La dosificación del presente compuesto puede variar de acuerdo con la edad, el peso, la afección, el efecto terapéutico, el método de administración, el periodo de tratamiento y similares. El presente compuesto puede administrarse por vía oral a un adulto de una vez a varias veces al día en la cantidad de 1 mg a 300 mg por administración, administrarse por vía parenteral a un adulto de una vez a varias veces al día en la cantidad 0,1 mg a 150 mg por administración o administrarse por vía intravenosa de manera continua durante de 1 hora a 24 horas al día.
- 50 Como se ha descrito anteriormente, la dosificación puede variar según diversas afecciones y por tanto en algunos casos puede ser suficiente la cantidad menor a la dosificación descrita anteriormente y en otros casos puede necesitarse la cantidad que excede la dosificación anterior.
- 55 Cuando el presente compuesto se usa para profilaxis y/o terapia de las enfermedades anteriores en forma de un único fármaco o un fármaco combinado con el fármaco adicional, la presente sustancia, que es un principio activo, en general se formula con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como diversos aditivos o disolventes y la formulación obtenida se administra de manera sistémica o de manera local y por vía oral o parenteral. El vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como se usa en el presente documento, significa una sustancia distinta de un principio activo que generalmente se usa para formulaciones medicinales. El vehículo farmacéuticamente aceptable preferentemente no exhibe actividad farmacológica, es inocuo y no evita el efecto terapéutico del principio activo en
- 60
- 65

la dosificación de la formulación. El vehículo farmacéuticamente aceptable también puede usarse para aumentar la utilidad del principio activo y de la formulación, para facilitar la producción de la formulación, para estabilizar la calidad o mejorar la usabilidad. Específicamente, las sustancias descritas en "Iyakuhin Tenkabutsu Jiten", 2000, Yakuji Nippo Ltd. (Ed. IPEC Japón) pueden seleccionarse de forma apropiada de acuerdo con las necesidades.

5 Los ejemplos de formas de dosificación incluyen formulaciones para administración oral (ejemplos: comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, líquidos orales, jarabes, formulaciones de gelatina orales y similares), formulaciones para la cavidad oral (ejemplos: comprimidos para la cavidad oral, formulaciones en spray para la cavidad oral, formulaciones semisólidas para la cavidad oral, enjuagues bucales y similares), formulaciones para inyección (ejemplos: inyecciones y similares), formulaciones para diálisis (ejemplos: agentes para diálisis y similares), formulaciones para inhalación (ejemplos: agentes para inhalación y similares), formulaciones oftálmicas (ejemplos: soluciones oftálmicas, pomadas oftálmicas y similares), formulaciones otológicas (ejemplos: gotas para los oídos y similares), formulaciones nasales (ejemplos: gotas nasales y similares), formulaciones rectales (ejemplos: supositorios, formulaciones semisólidas para administración rectal, formulaciones en enema y similares), formulaciones vaginales (ejemplos: comprimidos vaginales, supositorios vaginales y similares), formulaciones para la piel (ejemplos: formulaciones sólidas tópicas, líquidos tópicos, formulaciones en spray, pomadas, cremas, geles, emplastos y adhesivos sensibles a la presión y similares) y similares.

[Formulaciones de administración oral]

20 Los ejemplos de una formulación de administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, líquidos orales, jarabes, formulaciones de gelatina orales y similares. La formulación para administración oral puede clasificarse en formulaciones de desintegración rápida, para las cuales la liberación de un ingrediente activo a partir de las formulaciones no está particularmente controlado y formulaciones de liberación controlada, para las cuales la liberación se controla de acuerdo con los propósitos, ajustando el diseño de la dosis y el método de producción, tales como formulaciones entéricas y formulaciones de liberación sostenida. Las formulaciones entéricas se refieren a una formulación que está diseñada para liberar un principio activo principalmente en el intestino delgado más que en el estómago con el fin de prevenir la descomposición del principio activo en el estómago o la reducción de la estimulación del estómago por el principio activo. En general, la formulación entérica puede producirse proporcionando un revestimiento de una base entérica indisoluble en ácido. Las formulaciones de liberación sostenida se refieren a una formulación para la que la velocidad de liberación, el tiempo de liberación o el sitio de liberación de un principio activo de la formulación está controlado con el propósito de reducir la frecuencia de administración o reducir los efectos secundarios. En general, la formulación de liberación sostenida puede producirse usando un agente apropiado para la liberación sostenida. Entre las formulaciones de administración oral, pueden proporcionarse cápsulas, gránulos, comprimidos con una película de revestimiento apropiada de un sacárido, alcohol de azúcar, compuesto de polímero y similar, con el propósito de fácil ingestión o prevención de la descomposición del principio activo.

(1) Comprimidos

40 Los comprimidos son una formulación sólida de administración oral que tienen una cierta forma. Los ejemplos de las mismas incluyen las denominadas en general como comprimidos, tales como comprimidos sencillos, comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos de multicapa y comprimidos recubiertos en seco, así como comprimidos de desintegración oral, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes, comprimidos dispersables, comprimidos solubles y similares. Los comprimidos sencillos en general pueden producirse de acuerdo con los siguientes procedimientos (a), (b) o (c):

50 (a) Un principio activo se mezcla con un aditivo tal como un vehículo, un agente aglutinante o un agente disgregante para obtener una mezcla homogénea que se granula por un método apropiado usando agua o una solución que contiene un agente aglutinante, se mezcla con un lubricante y similar, se comprime y se moldea;

(b) Un principio activo se mezcla con un aditivo tal como un vehículo, un agente aglutinante y un agente disgregante para obtener una mezcla homogénea que después se comprime y moldea directamente o, gránulos preparados con un aglutinante se mezclan con un principio activo, un lubricante y similar para obtener una mezcla homogénea que después se comprime y se moldea;

55 (c) Un principio activo se mezcla con un aditivo tal como un vehículo y un agente aglutinante para obtener una mezcla homogénea que después se humedece y se amasa con un disolvente, se moldea en un molde determinado y se seca por un método apropiado. Los comprimidos recubiertos con película generalmente pueden producirse proporcionando delgadas películas de recubrimiento apropiadas de un polímero y similares a comprimidos sencillos. Los comprimidos recubiertos de azúcar generalmente pueden producirse proporcionando películas de revestimiento que contienen un sacárido o un alcohol de azúcar a comprimidos sencillos. Los comprimidos multicapa pueden producirse apilando capas de gránulos de polvo que tienen diferentes composiciones y comprimiendo y moldeando el producto de acuerdo con un método apropiado. Los comprimidos recubiertos en seco pueden producirse recubriendo comprimidos de núcleo interno con capas externas que tienen diferentes composiciones. Los comprimidos pueden formarse como comprimidos entéricos o comprimidos de liberación sostenida de acuerdo con métodos apropiados bien conocidos. Los comprimidos de desintegración orales, comprimidos masticables, comprimidos efervescentes, comprimidos dispersables o comprimidos solubles

son comprimidos a los que se les imparten funciones únicas mediante la selección apropiada de aditivos y pueden producirse de acuerdo con los procedimientos de producción descritos anteriormente para los comprimidos. Comprimidos de desintegración por vía oral se refiere a un comprimido ingerido por rápida disolución o desintegración en la cavidad oral; comprimidos masticables se refiere a un comprimido ingerido por masticación; comprimidos efervescentes se refiere a un comprimido que se disuelve o se dispersa en agua con una rápida efervescencia; comprimidos dispersables se refiere a un comprimido que se ingiere después de dispersión en agua y los comprimidos solubles se refieren a un comprimido que se ingiere después de disolverlo en agua. Los comprimidos efervescentes pueden producirse usando un aditivo que es una sustancia ácida apropiada, sal de carbonato, sal de hidrógeno carbonato y similares.

(2) Cápsulas

Las cápsulas son una formulación que contiene una cubierta de cápsula rellena con un principio activo o un principio activo recubierto con una base de cápsula. Los ejemplos de las mismas incluyen cápsulas duras, cápsulas blandas y similares. Las cápsulas duras pueden producirse mezclando un principio activo con un aditivo tal como un vehículo para obtener una mezcla homogénea u obteniendo gránulos o una sustancia moldeada por un método apropiado, la cual se añade después a una cubierta de cápsula directamente o tras moldearse de forma apropiada. Las cápsulas blandas pueden producirse encapsulando y moldeando una mezcla de un principio activo y un aditivo en una cierta forma con una base de cápsula apropiada tal como gelatina, que tiene una plasticidad aumentada mediante la adición de glicerol, D-sorbitol o similar. Las cápsulas pueden formarse como cápsulas entéricas o como cápsulas de liberación sostenida de acuerdo con métodos apropiados bien conocidos. A una base de cápsula puede añadirse un colorante, un conservante o similar.

(3) Gránulos

Los gránulos son una formulación granulada. Los ejemplos de los mismos incluyen los denominados generalmente como gránulos así como gránulos efervescentes. Los gránulos pueden producirse generalmente de acuerdo con los siguientes procedimientos (a), (b) o (c):

- (a) Un principio activo en polvo se mezcla con un aditivo tal como un vehículo, un agente aglutinante o un agente disgregante para obtener una mezcla homogénea que después se granula mediante un método apropiado;
- (b) Un principio activo granulado se mezcla con un aditivo tal como un vehículo para obtener una mezcla homogénea;
- (c) Un principio activo granulado se mezcla con un aditivo tal como un vehículo para obtener una mezcla homogénea que después se granula mediante un método apropiado. Los gránulos pueden proporcionarse opcionalmente con una película o pueden formarse como gránulos entéricos o gránulos de liberación sostenida usando métodos apropiados bien conocidos. Los gránulos efervescentes pueden producirse usando un aditivo que es una sustancia ácida apropiada, sal de carbonato, sal de hidrógeno carbonato y similares. Los gránulos efervescentes se refieren a un gránulo que se disuelve o se dispersa en agua con una efervescencia rápida. Los gránulos también pueden formarse como gránulos finos controlando el tamaño de partícula.

(4) Polvos

Los polvos son formulaciones en forma de polvo y generalmente pueden producirse mezclando un principio activo con un aditivo tal como un vehículo para obtener una mezcla homogénea.

(5) Líquidos orales

Los líquidos orales son una formulación en forma de solución o de gel fluido y viscoso. Los ejemplos de los mismos incluyen los denominados generalmente líquidos orales así como elixires, suspensiones, emulsiones, limonadas y similares. Los líquidos orales generalmente pueden producirse mezclando un principio activo con un aditivo y agua purificada hasta disolver, emulsionar o suspender de forma homogénea el principio activo y, opcionalmente, filtrando el producto. Elixires se refiere a un líquido oral transparente que contiene etanol que tiene sabor y aroma dulce. Los elixires generalmente pueden producirse disolviendo un principio activo sólido o una infusión del mismo en etanol, agua purificada, un agente aromatizante y sacarosa, un sacárido adicional o un agente edulcorante y obteniendo un líquido transparente mediante filtración u otros métodos. Suspensiones se refiere a un líquido oral en el que el principio activo está fina y homogéneamente suspendido. Las suspensiones generalmente pueden producirse suspendiendo un principio activo sólido en un agente de suspensión o un aditivo adicional y agua purificada o aceite y homogeneizando todo el producto de acuerdo con un método apropiado. Emulsiones se refiere a un líquido oral en el que un principio activo está fina y homogéneamente emulsionado. Las emulsiones generalmente pueden producirse añadiendo un agente emulsionante y agua purificada a un principio activo líquido y emulsionando y homogeneizando todo el producto de acuerdo con un método apropiado. Limonadas se refiere a un líquido oral transparente que tiene sabor dulce y sabor agrio.

(6) Jarabes

Los jarabes son un líquido viscoso o una formulación sólida que contiene un sacárido o un agente edulcorante. Los ejemplos de los mismos incluyen agentes para jarabes. Los jarabes generalmente pueden producirse disolviendo, mezclando, suspendiendo o emulsionando un principio activo en una solución de sacarosa, otros sacáridos o un agente edulcorante o únicamente un jarabe y, opcionalmente, hirviendo el producto seguido de filtración mientras está caliente. Las formulaciones para jarabes se refieren a una formulación en forma de gránulos o de polvo a la que se le añade agua para proporcionar jarabes y en ocasiones puede referirse a jarabes secos. Las formulaciones para jarabes generalmente pueden producirse de acuerdo con los procedimientos de producción descritos anteriormente para los gránulos o polvos usando un sacárido o un agente edulcorante como aditivo.

(7) Formulaciones de gelatina orales

Las formulaciones de gelatina orales son una formulación en forma de gel sin capacidad de fluidez. Las formulaciones de gelatina orales generalmente pueden producirse mezclando un principio activo con un aditivo tal como una base de gel de polímero, que permite la formación de un gel y moldearlo con una forma determinada de acuerdo con métodos apropiados.

[Formulaciones para la cavidad oral]

(1) Comprimidos para la cavidad oral

Los comprimidos para la cavidad oral son una formulación que tiene una forma determinada que se administra a la cavidad oral. Los ejemplos de los mismos incluyen trociscos, comprimidos sublinguales, comprimidos bucales, comprimidos adherentes, comprimidos de goma de mascar y similares. Los comprimidos para la cavidad oral generalmente pueden producirse de acuerdo con los procedimientos de producción descritos para los comprimidos. Los trociscos se refieren a un comprimido para la cavidad oral que se disuelve o se desintegra de forma gradual en la cavidad oral y se aplica de forma local a la cavidad oral o a la faringe; los comprimidos sublinguales se refieren a un comprimido para la cavidad oral para disolver rápidamente debajo de la lengua para permitir la absorción de un principio activo a través de la mucosa oral; los comprimidos bucales se refieren a un comprimido para la cavidad oral para disolverse de forma gradual entre los molares y las mejillas para permitir la absorción de un principio activo a través de la mucosa oral; los comprimidos adherentes se refieren a un comprimido para la cavidad oral que se adhiere a la mucosa oral; y los comprimidos de goma de mascar se refieren a un comprimido para la cavidad oral para masticarse para liberar un principio activo.

(2) Formulaciones en spray para la cavidad oral

Las formulaciones en spray para la cavidad oral son una formulación para rociar un principio activo en forma de neblina, polvo, espuma o pasta. Las formulaciones en spray para la cavidad oral generalmente pueden producirse disolviendo o suspendiendo un principio activo y un aditivo en un disolvente o similar, filtrando opcionalmente el mismo y empaquetando el producto en un contenedor junto con gas licuado o gas comprimido o preparando una solución o suspensión con un principio activo y un aditivo y empaquetando el producto dentro de un contenedor al cual se le añade una bomba de pulverización.

(3) Formulaciones semisólidas para la cavidad oral

Las formulaciones semisólidas para la cavidad oral son una formulación para aplicar a la mucosa oral. Los ejemplos de las mismas incluyen cremas, geles, ungüentos y similares. Las formulaciones semisólidas para la cavidad oral generalmente pueden producirse emulsionando un principio activo junto con un aditivo en agua purificada y un componente oleoso tal como vaselina, o mezclando un principio activo y un aditivo con una base tal como un gel polimérico o un aceite o grasa y obteniendo una mezcla homogénea. Las cremas se refieren a una formulación semisólida en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite y las formulaciones lipófilas en forma de una emulsión de agua en aceite pueden denominarse también cremas a base de aceite. Las cremas generalmente pueden producirse preparando una fase oleosa a partir de vaselina o un alcohol superior o una mezcla de los mismos con un aditivo tal como un agente emulsionante, preparando de forma separada una fase acuosa a partir de agua purificada o una mezcla de los mismos con un aditivo tal como un agente emulsionante, añadiendo un principio activo bien a la fase oleosa o a la fase acuosa, calentando ambas fases y mezclando la fase oleosa y la fase acuosa hasta la homogeneización para obtener una emulsión. Los geles se refieren a una formulación en gel y los ejemplos de las mismas incluyen geles con base de agua, geles con base de aceite y similares. Los geles con base de agua pueden producirse disolviendo o suspendiendo un principio activo en un aditivo tal como un compuesto polimérico y agua purificada y permitiendo la reticulación mediante calentamiento y enfriamiento o mediante adición de un agente formador de gel. Los geles con base de aceite pueden producirse mezclando un principio activo con una base de aceite líquida tal como un glicol o un alcohol superior y un aditivo. Los ungüentos se refieren a una formulación semisólida que contiene un principio activo disuelto o dispersado en una base. Los ejemplos de los mismos incluyen ungüentos basados en aceite o grasa, ungüentos solubles en agua y similares. Los ungüentos basados en aceite o grasa generalmente se producen derritiendo un aceite o una base con base de grasa tal como un aceite o una grasa,

una cera y un hidrocarburo que incluye parafina mediante calentamiento, disolviendo o dispersando un principio activo en su interior y mezclando y amasando hasta obtener una mezcla homogénea. Los ungüentos solubles en agua generalmente pueden producirse derritiendo una base soluble en agua tal como macrogol por calentamiento y mezclando y amasando un principio activo en su interior hasta obtener una mezcla homogénea.

5

(4) Enjuagues bucales

Los enjuagues bucales son una formulación líquida para aplicar localmente en la cavidad oral o la faringe y pueden incluir formulaciones sólidas que se disuelven antes de su uso. Los enjuagues bucales generalmente se producen disolviendo de forma homogénea un principio activo en un disolvente y un aditivo y, opcionalmente, filtrando la solución. Las formulaciones sólidas que se disuelven antes de usar generalmente pueden producirse de acuerdo con los procedimientos de producción descritos para los comprimidos y los gránulos.

10

[Formulaciones para inyección]

15

(1) Inyecciones

Las inyecciones son una formulación aséptica en forma de solución, suspensión o emulsión o sólida para disolver o suspender antes de su uso, que se administran directamente a los tejidos y órganos corporales tales como debajo de la piel, en el músculo o en un vaso. Los ejemplos de los mismos incluyen aquellos generalmente denominados inyecciones así como las inyecciones liofilizadas, inyecciones en polvo, jeringuillas precargadas, cartuchos, transfusiones, inyecciones implantables, inyecciones de liberación sostenida y similares. Las inyecciones generalmente pueden producirse de acuerdo con los siguientes procedimientos (a) o (b):

20

25

(a) Un principio activo o una mezcla de un principio activo con un aditivo se disuelve, se suspende o se emulsiona en agua para inyección u otro disolvente acuoso o un disolvente no acuoso y el producto se empaqueta en un contenedor para inyección que después se esteriliza;

30

(b) Un principio activo o una mezcla de un principio activo con un aditivo se disuelve, suspende o emulsiona en agua para inyección u otro disolvente acuoso o disolvente no acuoso y el producto se somete a filtración aséptica o el producto se prepara de forma homogénea de una manera aséptica y se carga en un contenedor para inyección que después se sella. Las inyecciones liofilizadas generalmente pueden producirse disolviendo un principio activo o un principio activo junto con un aditivo tal como un vehículo en agua para inyección, sometiendo la solución a filtración aséptica, cargando la solución en un contenedor para inyección seguido de liofilización o liofilizando la solución en un contenedor dedicado para liofilización, seguido de empaquetamiento del producto en un contenedor para inyección. Las inyecciones en polvo generalmente pueden producirse por filtración aséptica y cristalización para obtener un polvo, o una mezcla del mismo con un aditivo esterilizado, que se carga directamente en un contenedor para inyección. Las jeringas precargadas generalmente pueden producirse cargando un principio activo o una solución, suspensión o emulsión de un principio activo y un aditivo dentro de una jeringa. Los cartuchos se refieren a una inyección en forma de un cartucho que contiene una solución de fármaco para colocar en una jeringa especial. Los cartuchos que contienen una solución de fármaco generalmente pueden producirse cargando un principio activo o una solución, suspensión o emulsión de un principio activo y un aditivo dentro de un cartucho. Las transfusiones se refieren a una inyección, generalmente de 100 ml o más, que se administra de forma intravenosa. Las inyecciones implantables se refieren a una inyección en forma de un sólido o un gel, que es para aplicarse usando una herramienta implantable o por cirugía bajo la piel o en el músculo para liberar un principio activo durante un largo periodo de tiempo. Las inyecciones implantables generalmente pueden producirse formando un sedimento, microsfera o gel con un compuesto polimérico biodegradable. Las inyecciones de liberación sostenida se refieren a una inyección aplicada al músculo para liberar un principio activo durante un largo periodo de tiempo y generalmente puede producirse disolviendo o suspendiendo un principio activo en un aceite vegetal u obteniendo una suspensión de microsferas con un compuesto polimérico biodegradable.

35

40

45

50

[Formulaciones para diálisis]

(1) Agentes para diálisis

55

Los agentes para diálisis son una formulación líquida o una formulación sólida disuelta antes de su uso, para usarla para diálisis peritoneal o hemodiálisis. Los ejemplos de los mismos incluyen agentes para diálisis peritoneal, agentes para hemodiálisis y similares. Los agentes para diálisis peritoneal se refieren a un agente aséptico para diálisis, usado para diálisis peritoneal y generalmente pueden producirse cargando una solución de un principio activo y un aditivo en un disolvente a un cierto volumen o una mezcla de un principio activo y un aditivo dentro de un contenedor, sellando el mismo y, opcionalmente, esterilizando el mismo. Las formulaciones sólidas para disolver antes de su uso generalmente pueden producirse de acuerdo con los procedimientos de producción descritos anteriormente para los comprimidos y los gránulos. Los agentes para hemodiálisis se refieren a un agente para diálisis usado para hemodiálisis y generalmente puede producirse cargando una solución de un principio activo y un aditivo en un disolvente hasta un cierto volumen o una mezcla de un principio activo y un aditivo dentro de un contenedor. Las formulaciones sólidas para disolver antes de su uso generalmente pueden producirse de acuerdo

60

65

con los procedimientos de producción descritos anteriormente para los comprimidos y los gránulos.

[Formulaciones para inhalación]

5 (1) Agentes para inhalación

Los agentes para formulación son una formulación aplicada a los bronquios o a los pulmones al inhalar los aerosoles de un principio activo. Los ejemplos de los mismos incluyen agentes en polvo para inhalación, agentes líquidos para inhalación, aerosoles para inhalación y similares. Los agentes en polvo para inhalación se refieren a una formulación para inhalar en forma de aerosoles de partículas sólidas en una cantidad predeterminada y generalmente pueden producirse preparando partículas finas de un principio activo y, opcionalmente, mezclando las mismas con un aditivo tal como lactosa para obtener una mezcla homogénea. Los agentes líquidos para inhalación se refieren a un agente líquido para inhalación para aplicarse mediante un nebulizador y similares y, generalmente, pueden producirse disolviendo o suspendiendo de forma homogénea un principio activo en un disolvente, un agente de tonicidad apropiado, un agente de control del pH y similares y, opcionalmente, filtrando el producto. Los aerosoles para inhalación se refieren a un agente de dosis medida para inhalación, para pulverizar una cantidad predeterminada de un compuesto activo empaquetado en un contenedor junto con un propelente. Los aerosoles para inhalación generalmente pueden producirse preparando una solución o suspensión a partir de un principio activo, un disolvente, un disgregante apropiado, un agente estabilizante y similares y cargando el producto en un contenedor resistente a la presión unido a una válvula reguladora de flujo junto con un propelente líquido.

[Formulaciones oftálmicas]

25 (1) Soluciones oftálmicas

Las soluciones oftálmicas son una formulación líquida aséptica o una formulación sólida aséptica para disolverse o suspenderse antes de su uso, que se aplica al tejido oftálmico tal como el saco conjuntivo. Las soluciones oftálmicas generalmente pueden producirse cargando una solución o suspensión de un principio activo y un aditivo en un disolvente o similar a un cierto volumen o una mezcla de un principio activo y un aditivo en un contenedor.

30 (2) Pomadas oftálmicas

Las pomadas oftálmicas son una formulación semisólida aséptica para aplicar a un tejido oftálmico tal como el saco conjuntivo y generalmente puede producirse cargando una mezcla homogénea de una base tal como vaselina y una solución de polvo fino de un principio activo en un contenedor.

[Formulaciones óticas]

40 (1) Gotas óticas

Las gotas óticas son una formulación líquida o semisólida o una formulación sólida para disolver o suspender antes de su uso, que se administra al oído externo o al oído medio. Las gotas óticas generalmente se producen cargando una solución o suspensión de un principio activo y un aditivo en un disolvente o similar hasta cierto volumen o una mezcla de un principio activo y un aditivo en un contenedor.

[Formulaciones nasales]

50 (1) Gotas nasales

Las gotas nasales son una formulación para administrarse a la cavidad nasal o a la mucosa nasal y los ejemplos de las mismas incluyen polvos nasales, líquidos nasales y similares. Los polvos nasales se refieren a una gota nasal en polvo fino para administrar a la cavidad nasal y generalmente puede producirse fabricando un polvo apropiadamente fino de un principio activo y, opcionalmente, mezclando el principio activo con un aditivo para obtener una mezcla homogénea. Los líquidos nasales se refieren a una gota nasal, que es líquida o sólida, para disolver o suspender antes de su uso y que se administra a la cavidad nasal. Los líquidos nasales generalmente se producen disolviendo o suspendiendo un principio activo en un disolvente y un aditivo y, opcionalmente, filtrando el producto. Un aditivo para los líquidos nasales que puede usarse incluye un agente de tonicidad, un agente de control del pH y similares.

[Formulaciones rectales]

60 (1) Supositorios

Los supositorios son una formulación semisólida que tiene una forma determinada, que se aplica en el recto y libera un principio activo derritiéndose a temperatura corporal o por disolución o dispersión gradual en agua. Los supositorios generalmente pueden producirse por disolviendo o dispersando de forma homogénea una mezcla homogénea de un principio activo con un aditivo tal como un dispersante y un agente emulsionante en una base

licuada por calentamiento y similar, cargando una cantidad determinada del producto en un contenedor y solidificando/moldeando el mismo. Generalmente puede usarse una base para supositorios que incluye bases a base de aceite o grasa y bases hidrófilas.

5 (2) Formulaciones semisólidas para administración oral

Las formulaciones semisólidas para administración rectal son una formulación que se aplica alrededor o en el ano y los ejemplos de la misma incluyen cremas rectales, geles rectales, pomadas rectales y similares. Las formulaciones semisólidas para administración rectal generalmente pueden producirse emulsionando un principio activo junto con un aditivo en agua purificada y un componente oleoso tal como vaselina o mezclando de forma homogénea un principio activo y un aditivo con una base que es un gel polimérico o un aceite o grasa. Las cremas rectales generalmente pueden producirse preparando una fase oleosa a partir de vaselina o un alcohol superior o una mezcla de los mismos con un aditivo tal como un agente emulsionante, preparando de forma separada una fase acuosa a partir de agua purificada o una mezcla de los mismos con un aditivo tal como un agente emulsionante, añadiendo un principio activo bien a la fase oleosa o a la fase acuosa, calentando ambas fases y mezclando la fase oleosa y la fase acuosa hasta la homogeneización para obtener una emulsión. Los geles rectales se refieren a una formulación en gel y los ejemplos de los mismos incluyen geles con base de agua, geles con base de aceite y similares. Los geles con base de agua pueden producirse disolviendo o suspendiendo un principio activo en un aditivo tal como un compuesto polimérico y agua purificada y permitiendo la reticulación mediante calentamiento y enfriamiento o mediante adición de un agente formador de gel. Los geles con base de aceite pueden producirse mezclando un principio activo con una base de aceite líquida tal como un glicol o un alcohol superior y un aditivo. Las pomadas rectales se refieren a una formulación semisólida que contiene un principio activo disuelto o suspendido en una base y los ejemplos de los mismos incluyen pomadas basadas en aceite o grasa, ungüentos solubles en agua y similares. Los ungüentos basados en aceite o grasa generalmente pueden producirse derritiendo una base basada en aceite o grasa tal como un aceite o grasa, una cera y un hidrocarburo que incluye parafina mediante calentamiento, disolviendo o suspendiendo un principio activo en su interior y mezclando y amasando para obtener una mezcla homogénea. Los ungüentos solubles en agua generalmente pueden producirse derritiendo una base soluble en agua tal como macrogol por calentamiento y mezclando y amasando un principio activo en su interior hasta obtener una mezcla homogénea.

30 (3) Formulaciones para enema

Las formulaciones para enema son una formulación líquida o de gel viscoso para aplicarse a través del ano. Las formulaciones para enema generalmente se producen disolviendo o suspendiendo un principio activo en un disolvente o similar hasta un cierto volumen usando agua purificada o un disolvente acuoso apropiado y cargando el producto en un contenedor. Un aditivo que puede usarse para las formulaciones para enema incluyen un dispersante, un agente estabilizante, un agente de control del pH y similares.

40 [Formulaciones vaginales]

40 (1) Comprimidos vaginales

Los comprimidos vaginales son una formulación sólida que tiene una forma determinada, que se aplican en la vagina y liberan un principio activo mediante disolución o dispersión gradual en agua. Los comprimidos vaginales generalmente pueden producirse de acuerdo con los procedimientos de producción descritos anteriormente para los comprimidos.

(2) Supositorios vaginales

50 Los supositorios vaginales son una formulación semisólida que tienen una forma determinada, que se aplica en la vagina y libera un principio activo derritiéndose a temperatura corporal o por disolución o dispersión gradual en agua. Los supositorios vaginales generalmente pueden producirse de acuerdo con los procedimientos de producción descritos anteriormente para los supositorios rectales y similares.

55 [Formulaciones para la piel]

(1) Formulaciones sólidas tópicas

60 Las formulaciones sólidas tópicas son una formulación sólida para aplicarse o extenderse sobre la piel, incluyendo el cuero cabelludo o las uñas y los ejemplos de la misma incluyen polvos tópicos. Los polvos tópicos se refieren a una formulación tópica de polvo sólido y generalmente pueden producirse mezclando un principio activo con un aditivo tal como un vehículo para obtener una mezcla homogénea que después se convierte en polvos.

(2) Líquidos tópicos

65 Los líquidos tópicos son una formulación líquida para aplicarse sobre la piel que incluye el cuero cabelludo o las

uñas y los ejemplos de la misma incluyen linimentos, lociones y similares. Los líquidos tópicos generalmente pueden producirse disolviendo, emulsionando o suspendiendo un principio activo en un disolvente, un aditivo y similares y, opcionalmente, filtrando el producto. Los linimentos se refieren a un líquido o un líquido turbio tópico, para frotar en la piel. Las lociones se refieren a un líquido tópico que contiene un compuesto activo disuelto, emulsionado o finamente dispersado en un líquido acuoso. Las lociones generalmente pueden producirse preparando una solución, suspensión o emulsión de un principio activo, un aditivo y agua purificada para obtener un producto homogéneo.

(3) Formulaciones en spray

Las formulaciones en spray son una formulación para pulverizar un principio activo en forma de una niebla, polvo, espuma o pasta sobre la piel y los ejemplos de la misma incluyen aerosoles tópicos, formulaciones de pulverización por bomba y similares. Las formulaciones de pulverización generalmente pueden producirse preparando una solución o suspensión de un principio activo, opcionalmente, filtrando el producto y cargando el producto en un contenedor. Los aerosoles tópicos se refieren a una formulación en spray que pulveriza un principio activo junto con un gas licuado o gas comprimido empaquetado en un contenedor. Los aerosoles tópicos generalmente pueden producirse preparando una solución o suspensión de un principio activo y empaquetando el producto en un contenedor resistente a la presión unido a una válvula de inyección continua junto con un líquido propelente. Un aditivo tal como un dispersante y un agente estabilizante puede añadirse opcionalmente a los aerosoles tópicos. Las formulaciones para pulverización mediante bomba se refieren a una formulación para pulverización que pulveriza un principio activo en un contenedor mediante una bomba. Las formulaciones para pulverización mediante bomba generalmente pueden producirse disolviendo o suspendiendo un principio activo y un aditivo y cargando el producto en un contenedor al cual se le une una bomba.

(4) Pomadas

Las pomadas son una formulación semisólida para aplicar sobre la piel que contiene un principio activo disuelto o dispersado en una base. Los ejemplos de la misma incluyen ungüentos basados en aceite o grasa, ungüentos solubles en agua y similares. Los ungüentos basados en aceite o grasa generalmente pueden producirse derritiendo una base basada en aceite o grasa tal como un aceite o grasa, una cera y un hidrocarburo que incluye parafina mediante calentamiento, disolviendo o suspendiendo un principio activo en su interior y mezclando y amasando para obtener una mezcla homogénea. Los ungüentos solubles en agua generalmente pueden producirse derritiendo una base soluble en agua, tal como macrogol, por calentamiento y mezclando y amasando un principio activo en su interior para obtener una mezcla homogénea.

(5) Cremas

Las cremas son una formulación semisólida en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite para aplicarse sobre la piel y las formulaciones lipófilas en forma de emulsión de agua en aceite también pueden denominarse cremas de base oleosa. Las cremas generalmente pueden producirse preparando una fase oleosa a partir de vaselina o un alcohol superior o una mezcla de los mismos con un aditivo tal como un agente emulsionante, preparando de forma separada una fase acuosa a partir de agua purificada o una mezcla de los mismos con un aditivo tal como un agente emulsionante, añadiendo un principio activo bien a la fase oleosa o a la fase acuosa, calentando ambas fases y mezclando la fase oleosa y la fase acuosa hasta la homogeneización para obtener una emulsión.

(6) Geles

Los geles son una formulación en gel para aplicarse sobre la piel y los ejemplos de la misma incluyen geles con base de agua y geles con base de aceite. Los geles con base de agua generalmente pueden producirse disolviendo o suspendiendo un compuesto activo en un aditivo tal como un compuesto polimérico y agua purificada y permitiendo la reticulación por calentamiento y enfriamiento o por adición de un agente formador de gel. Los geles con base de aceite pueden producirse mezclando un principio activo con una base de aceite líquida tal como un glicol o un alcohol superior y un aditivo.

(7) Emplastos y adhesivos sensibles a la presión

Los emplastos y adhesivos sensibles a la presión son una formulación para adherirse a sobre la piel y los ejemplos de la misma incluyen cintas adhesivas y cataplasmas. Los emplastos y adhesivos sensibles a la presión generalmente pueden producirse mezclando de forma homogénea un principio activo con una base que es un compuesto polimérico o una mezcla de los mismos, extendiendo la mezcla sobre un soporte o un revestimiento (material de liberación) y dando forma al mismo. Los emplastos y adhesivos sensibles a la presión pueden formarse como formulaciones de absorción transdérmica usando una película de liberación controlada. Opcionalmente, puede usarse un aditivo tal como un adhesivo o un agente promotor de la absorción para los emplastos y adhesivos sensibles a la presión. Las cintas adhesivas se refieren a un emplasto o adhesivo sensible a la presión que contiene una base que contiene un poco de agua y los ejemplos de los mismos incluyen emplastos y similares. Generalmente, las cintas adhesivas se pueden producir con una base que es un compuesto polimérico, natural o

5 sintético, insoluble en agua, tal como una resina, un plástico, un caucho o similar extendiendo sobre un tejido o extendiendo o incorporando en una película de plástico un principio activo o una mezcla homogénea de un principio activo y un aditivo y dando forma al producto. Las cintas adhesivas también pueden producirse incorporando una mezcla de un principio activo y una base u otro aditivo dentro de un material de liberación hecho de una película de liberación controlada, un soporte y un revestimiento (material de liberación) y dando forma a las mismas. Las cataplasmas se refieren a un emplastro y adhesivo sensible a la presión que contiene una base que contiene agua y generalmente puede producirse mezclando de forma homogénea un principio activo con una sustancia líquida tal como agua purificada o glicerol o mezclando de forma homogénea y amasando un compuesto polimérico natural o sintético o un polímero absorbible en agua y agua purificada junto con un principio activo, extendiendo la mezcla sobre un tejido o similar y dando forma al mismo.

15 Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos y las abreviaturas usadas en el presente documento tienen los mismos significados que los comúnmente entendidos por un experto en la técnica a la que pertenece a presente invención.

Los contenidos de toda la bibliografía de patente y la bibliografía no de patente o las referencias explícitas citadas en el presente documento pueden incorporarse en el presente documento como parte de la presente memoria descriptiva.

20 [Ejemplos]

La presente invención se describe de forma específica en lo sucesivo en el presente documento mediante los ejemplos y los ejemplos biológicos, que no limitan la presente invención. Los presentes compuestos y los compuestos descritos en los ejemplos se denominan usando ACD/Name (versión 6.00, disponible en Advanced Chemistry Development Inc.) o Chemdraw Ultra (versión 12.0, disponible en Cambridge Soft).

Los disolventes descritos entre paréntesis en las secciones de separación por cromatografía y TLC indican los disolventes de elución o los disolventes en desarrollo utilizados y las proporciones se representan mediante relaciones volumétricas. La referencia a "sílice NH" indica que se usó CHROMATOREX NH TLC PLATE (n.º de catálogo: 3800003) disponible en Fuji Silysia Chemical Ltd.

Las referencias a "Hi-flash SI" y "Hi-flash NH" entre paréntesis en las secciones de cromatografía líquida preparativa a media presión indican respectivamente el tipo de columnas usadas (Hi-flash SI: gel de sílice (disponible en Yamazen Corporation) y Hi-flash NH: grupo aminopropilo unido a gel de sílice (disponible en Yamazen Corporation)).

Se realizó LC-MS/ELSD en las condiciones siguientes (1):
Condición (1) {columna: Waters Xterra MS C₁₈ (diámetro de partícula: 5 x 10⁻⁶ m; longitud de la columna: 50 x 4,6 mm de D.I.); caudal: 1,5 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C; fase móvil (A): solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil (B): ácido trifluoroacético al 0,1 %-solución de metanol; gradiente (la relación de la fase móvil (A): la fase móvil (B)): [0 min.] 95:5; [1 min.] 95:5; [4 min.] 0:100; [4,5 min.] 0:100; [4,51 min.] 95:5; [6 min.] 95:5; detector: UV(PDA), ELSD, MS}. Se realizó UPLC-MS/ELSD en las condiciones siguientes (2):
Condición (2) {columna: Waters ACQUITY C₁₈ (diámetro de partículas: 1,7 x 10⁻⁶ m; longitud de la columna: 30 x 2,1 mm de D.I.); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C; fase móvil (A): solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,1 %; fase móvil (B): solución de ácido trifluoroacético al 0,1 %-acetoniitrilo; gradiente (la relación de la fase móvil (A): la fase móvil (B)): [0 min.] 95:5; [0,1 min.] 95:5; [1,2 min.] 5:95; [1,4 min.] 5:95; [1,41 min.] 95:5; [1,5 min.] 95:5; detector:UV (PDA), ELSD, MS}.

Los valores numéricos indicados en las secciones de la RMN son valores medidos por RMN ¹H usando los disolventes indicados.

En las fórmulas estructurales, algunos grupos funcionales pueden indicarse con símbolos o abreviaturas. Por ejemplo, "Boc" representa un "grupo *tert*-butoxicarbonilo".

El ejemplo biológico 2, como se describe en lo sucesivo en el presente documento, es un ejemplo de un ensayo que demuestra la utilidad de los presentes compuestos para acromegalia. Sin embargo, las enfermedades a las que se dirigen los presentes compuestos no se limitan a acromegalia. Se ha descrito anteriormente que los presentes compuestos son útiles para profilaxis y/o terapia de todas las enfermedades en las que la somatostatina *per se* o una hormona modulada por somatostatina está implicada.

60 Ejemplo de referencia A1:

5-bromo-4-[4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-1-piperidinil]piridin-3-carboxilato de metilo

65 A una solución de 5-bromo-4-yodopiridin-3-carboxilato de metilo (3,0 g) en dimetilformamida (20 ml) producida por la reacción del ácido 5-bromo-4-yodopiridin-3-carboxílico (n.º de catálogo 491588-98-8) con trimetilsilildiazometano, se le añadió trietilamina (1,84 ml) y 4-*tert*-butoxicarbonilaminopiperidina (n.º de catálogo 73874-95-0) (2,63 g) y la

mezcla se agitó a 70 °C durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada de cloruro sódico. Después de secarse, una capa orgánica se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida preparativa a media presión (disponible en Yamazen Corporation,

5 YFLC-Wprep-2XY) (Hi-flash SI) (n-hexano: acetato de etilo = 1:1) para dar un compuesto del título (2,47 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

Propiedades: polvo de color blanco amarillento claro;

TLC (Rf): 0,26 (n-hexano: acetato de etilo = 1:2);

10 RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,65 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 4,54 (s a, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,76-3,63 (m, 1H), 3,36-3,25 (m, 2H), 3,16-3,03 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo de referencia A2:

15 4-[4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-piperidinil]-5-fenilpiridin-3-carboxilato de metilo

A una solución del compuesto (207 mg) producido en el ejemplo de referencia A1 en 1,4-dioxano (8 ml), se le añadió fosfato tripotásico (425 mg), ácido fenilborónico (n.º de catálogo 98-80-6) (122 mg) y bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (II) (7,1 mg) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada de cloruro sódico. Después de secarse, una capa orgánica se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida preparativa a media presión (disponible en Yamazen Corporation, YFLC-Wprep-2XY) (Hi-flash SI) (n-hexano: acetato de etilo = 1:1) para dar un compuesto del título (206 mg) que tiene las propiedades físicas siguientes.

20 Propiedades: sustancia oleosa de color blanco amarillento claro;

25 TLC (Rf): 0,31 (n-hexano: acetato de etilo = 1:2);

MASS (APCI, Pos.): 412 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia A3:

30 N-(1-{3-[(3,5-dimetilfenil)carbamoil]-5-fenil-4-piridil}-4-piperidinil)carbamato de *terc*-butilo

En atmósfera de argón, una solución de 3,5-dimetilanilina (n.º de catálogo 108-69-0) (194 mg) en tetrahidrofurano deshidratado (10 ml) se enfrió a 0 °C, a la que se le añadió una solución de n-butillitio (1,6 mol) en hexano (2,0 ml) y la solución volvió a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La solución de reacción se enfrió a -78 °C a la cual se le añadió una solución del compuesto (206 mg) producido en el ejemplo de referencia A2 en tetrahidrofurano (10 ml). La solución de reacción volvió a temperatura ambiente durante 3 o más horas a la que se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para terminar la reacción y someter a extracción con acetato de etilo. Una capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida preparativa a media presión (disponible en Yamazen Corporation, YFLC-Wprep-2XY) (Hi-flash SI) (n-hexano: acetato de etilo = 3:1) para dar un compuesto del título (52 mg) que tiene las propiedades físicas siguientes.

35 Propiedades: polvo de color blanco amarillento claro;

40 TLC (Rf): 0,33 (n-hexano: acetato de etilo = 1:1);

45 MASS (APCI, Pos.): 501 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia B1:

50 4-(4-amino-1-piperidinil)-N-(3,5-dimetilfenil)-5-fenilpiridin-3-carboxamida

A una solución del compuesto (52 mg) producido en el ejemplo de referencia A3 en diclorometano (2 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida preparativa a media presión (disponible en Yamazen Corporation, YFLC-Wprep-2XY) (Hi-flash NH) (acetato de etilo: metanol = 95:5) para dar un compuesto del título (26 mg) que tiene las propiedades físicas siguientes.

55 Propiedades: amorfo de color beis;

Pureza (LC-MS/ELSD): 100 % (tiempo de retención: 3,45 min.);

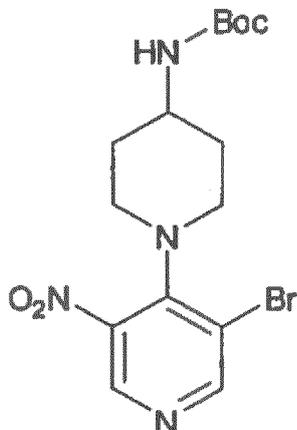
TLC (Rf): 0,24 (acetato de etilo: metanol = 9:1, sílice NH);

60 RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,94 (s a, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,53-7,28 (m, 7H), 6,81 (s, 1H), 3,21-3,05 (m, 2H), 2,83-2,56 (m, 3H), 2,34 (s, 6H), 1,74-1,59 (m, 2H), 1,48 (s a, 2H), 1,35-1,18 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 401 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 1:

N-[1-(3-bromo-5-nitro-4-piridil)-4-piperidinil]carbamato de *tert*-butilo



5

A una solución de 3-bromo-4-cloro-5-nitropiridina (n.º de catálogo 31872-63-6) (39,18 g) en tetrahidrofurano (200 ml), se le añadió trietilamina (46 ml) y 4-*tert*-butoxicarbonilaminopiperidina (n.º de catálogo 73874-95-0) (36,35 g) y la mezcla se agitó con enfriamiento en hielo durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua (800 ml) con agitación y se lavó exhaustivamente con agua (700 ml). El compuesto de color amarillo depositado se filtró y se secó para dar un compuesto del título (59,78 g) que tiene las propiedades físicas siguientes.

Propiedades: polvo de color amarillo;

TLC (Rf): 0,23 (n-hexano: acetato de etilo = 4:1).

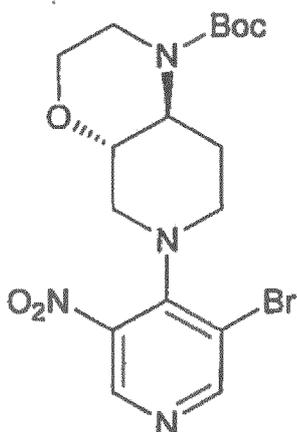
15 Ejemplo de referencia 1(1)-ejemplo de referencia 1(3):

Los compuestos del título que tienen las siguientes propiedades físicas se obtuvieron de forma similar a la del ejemplo de referencia 1 usando, en lugar de 4-*tert*-butoxicarbonilaminopiperidina, octahidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-1-carboxilato de (4a*S*,8a*S*)-*tert*-butilo (n.º de catálogo 1391733-55-3), (rac-(3*R*,4*R*)-3-metoxipiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (n.º de catálogo 1033748-33-2) o (rac-(3*R*,4*S*)-3-metoxipiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (n.º de catálogo 808739-28-8).

20

Ejemplo de referencia 1(1):

25 6-(3-bromo-5-nitropiridin-4-il)octahidro-1H-pirido[3,4-b][1,4] oxazin-1-carboxilato de (4a*S*,8a*S*)-*tert*-butilo

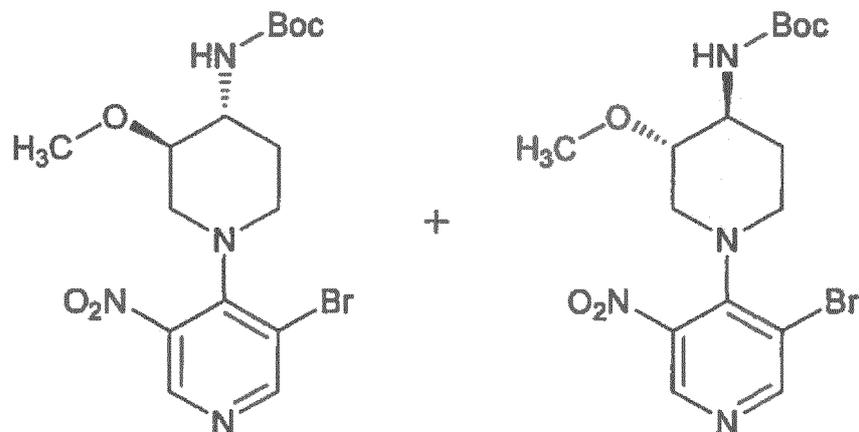


30

RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*): δ 8,73 (d, $J = 0,4$ Hz, 1H), 8,72 (d, $J = 0,4$ Hz, 1), 4,01-3,81 (m, 2H), 3,81-3,60 (m, 2H), 3,42 (ddd, $J = 11,9, 4,5, 2,6$ Hz, 1H), 3,38-3,19 (m, 3H), 3,06 (td, $J = 12,6, 2,3$ Hz, 1H), 2,95 (dd, $J = 11,9, 10,1$ Hz, 1H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,20-2,03 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 1(2):

35 (rac-(3*R*,4*R*)-1-(3-bromo-5-nitropiridin-4-il)-3-metoxipiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



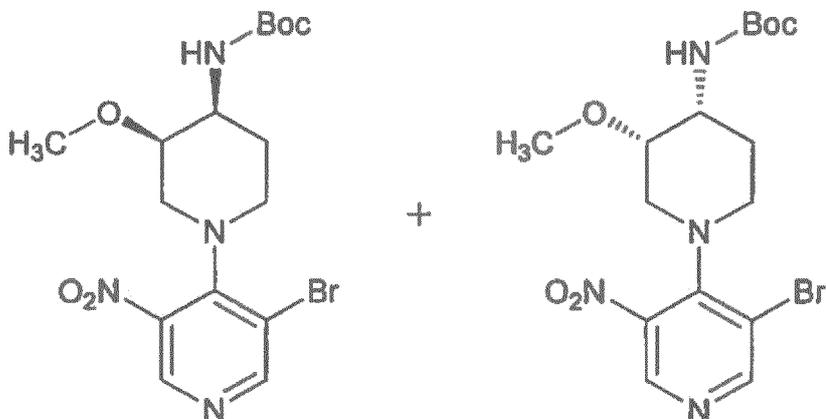
Sustancias racémicas (1 : 1)

TLC (Rf): 0,46 (n-hexano: acetato de etilo = 3:1);

5 RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,74 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 4,63 (s a, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,33 (td, J = 9,1, 4,4Hz, 1H), 3,23-3,04 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 12,2, 9,1Hz, 1H), 2,38-2,22 (m, 1H), 1,79-1,61 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 1(3):

10 (rac-(3R,4S)-1-(3-bromo-5-nitropiridin-4-il)-3-metoxipiperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo



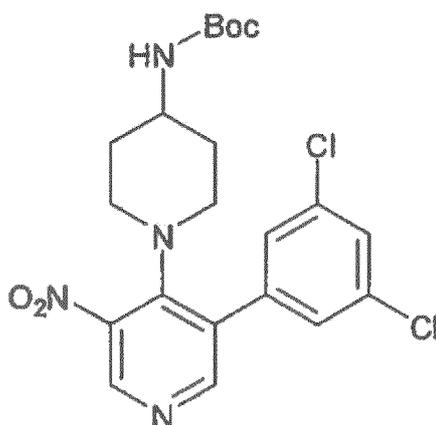
Sustancias racémicas (1 : 1)

TLC (Rf): 0,64 (n-hexano: acetato de etilo = 2:1);

15 RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 4,99 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,87 (s a, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,47 (c, J = 3,3 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,16-2,98 (m, 3H), 2,21 (s, 1H), 1,92-1,76 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo de referencia 2:

20 N-{1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-nitro-4-piridil]-4-piperidinil}carbamato de *tert*-butilo

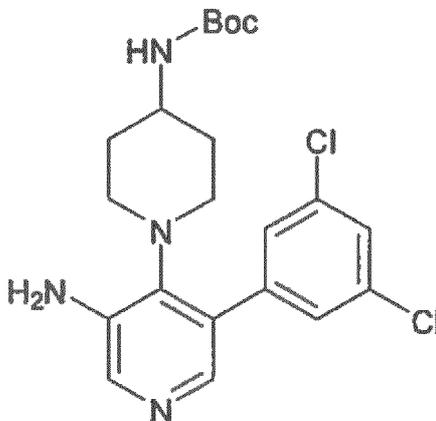


A una solución del compuesto (128,35 g) producido en el ejemplo de referencia 1 en 1,4-dioxano (1283 ml), se le añadió solución acuosa 2 M de fosfato tripotásico (39,72 ml), ácido 3,5-diclorofenilborónico (n.º de catálogo 67492-50-6) (64,08 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,84 g) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada de cloruro sódico. Después de secarse, se concentró una capa orgánica para dar un residuo (168 g) que contenía un compuesto del título que tiene las propiedades físicas siguientes. El residuo obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación.

Propiedades: polvo de color amarillo;
TLC (Rf): 0,40 (n-hexano: acetato de etilo = 4:1);
MASS (ESI, Pos.): 467 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 3:

N-{1-[3-amino-5-(3,5-diclorofenil)-4-piridil]-4-piperidinil}carbamato de *tert*-butilo

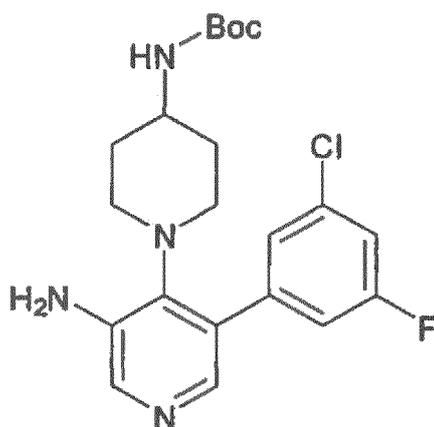


Una suspensión de hierro (3,58 g) en ácido acético (80 ml) se calentó a 80 °C a la cual se añadió una solución del compuesto (6,00 g) producido en el ejemplo de referencia 2 en ácido acético (10 ml) usando un embudo de goteo y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó la materia insoluble mediante filtración con Celite. El filtrado se concentró y se diluyó mientras se enfriaba sobre hielo con metil éter de *tert*-butilo y solución acuosa 5 N de hidróxido sódico para basificar la mezcla. La mezcla se volvió a filtrar a través de Celite para eliminar una materia insoluble y después se lavó una capa orgánica con agua y solución saturada de cloruro sódico. Después de secarse, la capa orgánica se concentró para dar un residuo (4,40 g) que contenía un compuesto del título que tiene las propiedades físicas siguientes. El residuo obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación.

Propiedades: amorfo de color pardo;
TLC (Rf): 0,51 (acetato de etilo, sílice NH);
MASS (ESI, Pos.): 437 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 3(1):

N-{1-[3-amino-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-4-piridil]-4-piperidinil}carbamato de *tert*-butilo

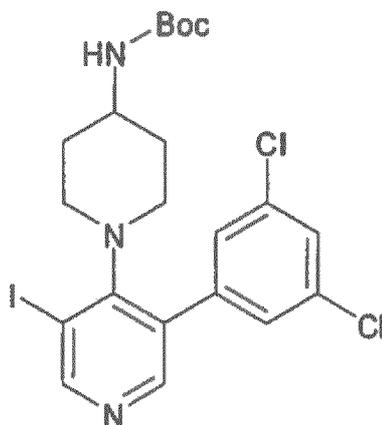


Se obtuvo un compuesto del título que tiene las propiedades físicas siguientes con los procedimientos similares a los de los ejemplos de referencia 2 → 3 usando, en lugar de ácido 3,5-diclorofenilborónico, ácido 3-cloro-5-fluorofenilborónico (n.º de catálogo 328956-61-2).

RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,09 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,16-6,86 (m, 3H), 3,91 (s a, 2H), 3,45 (s a, 1H), 2,96-2,91 (m, 2H), 2,55-2,47 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,47-1,22 (m, 4H);
 MASS (ESI, Pos.): 421 (M+H)⁺.

10 Ejemplo de referencia 4:

N-{1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-yodo-4-piridil]-4-piperidinil}carbamato de *terc*-butilo

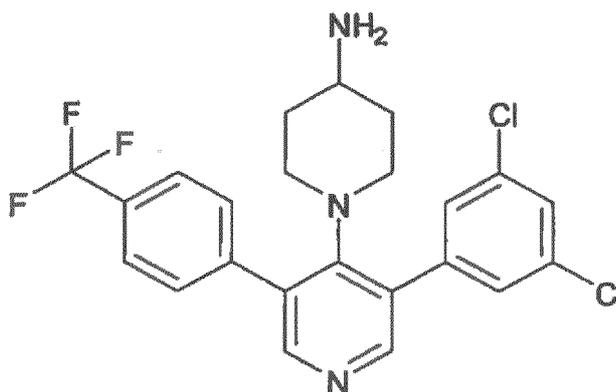


15 Una suspensión del compuesto (1,00 g) producido en el ejemplo de referencia 3 en acetonitrilo se enfrió sobre hielo a la cual se le añadió complejo de éter dietílico y trifluoruro de boro (BF₃-Et₂O) (649 mg) y nitrito de amilo (0,68 ml) usando una jeringa y la mezcla se agitó con enfriamiento en hielo durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió una solución de yoduro sódico (n.º de catálogo 7681-82-5) (1,02 g) en acetona (5,00 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y una solución acuosa saturada de sulfito sódico y se filtró una sustancia blanca depositada y se secó a presión reducida a temperatura ambiente. El residuo seco se purificó por recristalización usando acetona y agua para dar un compuesto del título (0,85 g) que tiene las propiedades físicas siguientes.

20 Propiedades: polvo de color beis;
 25 TLC (Rf): 0,44 (n-hexano: acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 1:

30 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina



El presente compuesto, que tiene las propiedades físicas siguientes, se obtuvo con procedimientos similares a los del ejemplos de referencia 2 → ejemplo de referencia B1 usando, en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia 1, el compuesto producido en el ejemplo de referencia 4 y usando, en lugar de ácido 3,5-diclorofenilborónico, ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (n.º de catálogo 128796-39-4).

Propiedades: polvo de color blanco;

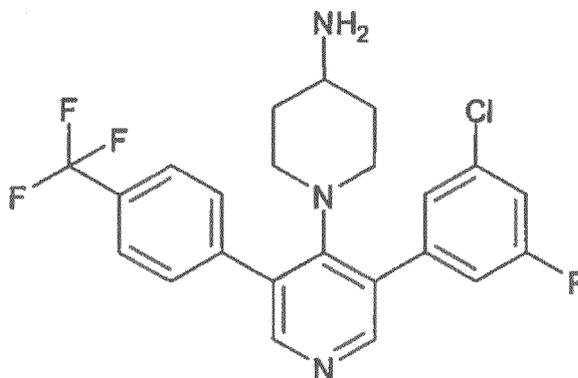
Pureza (UPLC-MS/ELSD): 99,9 % (tiempo de retención: 0,58 min.);

TLC (Rf): 0,71 (acetato de etilo: metanol = 9:1, sílice NH);

RMN (300 MHz, METANOL-d4): δ 8,20 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1Hz, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,43 (d, J = 1,8Hz, 2H), 2,91 (d a, J = 13,0 Hz, 2H), 2,52-2,35 (m, 3H), 1,49-1,37 (m, 2H), 1,06-0,88 (m, 2H); MASS (ESI, Pos.): 466 (M+H)⁺.

Ejemplo 2:

1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina



El presente compuesto, que tiene las propiedades físicas siguientes, se obtuvo con procedimientos similares a los del ejemplo de referencia 2 → ejemplo de referencia 3 → ejemplo de referencia 4 → Ejemplo 1 usando, en lugar de ácido 3,5-diclorofenilborónico, ácido 3-cloro-5-fluorofenilborónico (n.º de catálogo 328956-61-2).

Propiedades: polvo de color blanco;

TLC (Rf): 0,32 (acetato de etilo, sílice NH);

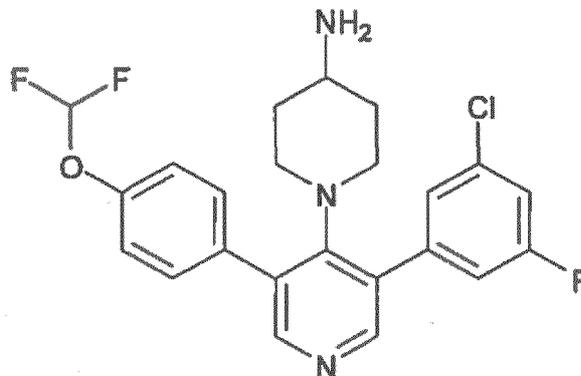
RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,27 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,14 (dt, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,03 (ddd, J = 9,0, 2,1, 1,5Hz, 1H), 2,85 (d, J = 13,0Hz, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,46-2,35 (m, 2H), 1,45 (dd, J = 11,6, 2,7Hz, 2H), 0,94 (cd, J = 11,6, 3,9 Hz, 2H); MASS (ESI, Pos.): 450 (M+H)⁺.

Ejemplo 2(1)-Ejemplo 2(7):

Los presentes compuestos, que tienen las siguientes propiedades físicas, se obtuvieron con procedimientos similares a los del ejemplo de referencia 2 → ejemplo de referencia 3 → ejemplo de referencia 4 → ejemplo 1 usando el compuesto producido en el ejemplo de referencia 1 o en su lugar el producto producido en el ejemplo de referencia 1(1), el ejemplo de referencia 1(2) o el ejemplo de referencia 1(3), usando ácido 3,5-diclorofenilborónico o en su lugar ácido 3-cloro-5-fluorofenilborónico y usando ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico o en su lugar un compuesto correspondiente de ácido borónico.

Ejemplo 2 (1):

1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina



5

Propiedades: sustancia oleosa viscosa de color amarillo;

Pureza (UPLC-MS/ELSD): 99,3 % (tiempo de retención: 0,53 min.);

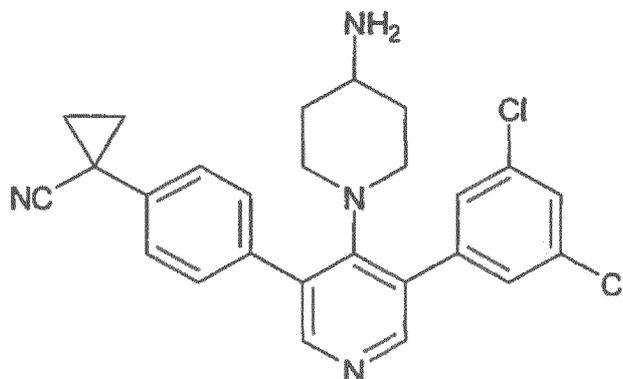
10 RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,26 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,59 (t, J = 73,6 Hz, 1H), 2,85 (d a, J-13,0 Hz, 2H), 2,58-2,32 (m, 3H), 1,52-1,32 (m, 2H), 1,04-0,86 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 448 (M+H)⁺.

Ejemplo 2 (2):

15

1-{4-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]fenil}ciclopropanocarbonitrilo



20 Propiedades: polvo de color amarillo;

Pureza (UPLC-MS/ELSD): 99,8 % (tiempo de retención: 0,55 min.);

TLC (Rf): 0,51 (acetato de etilo, sílice NH);

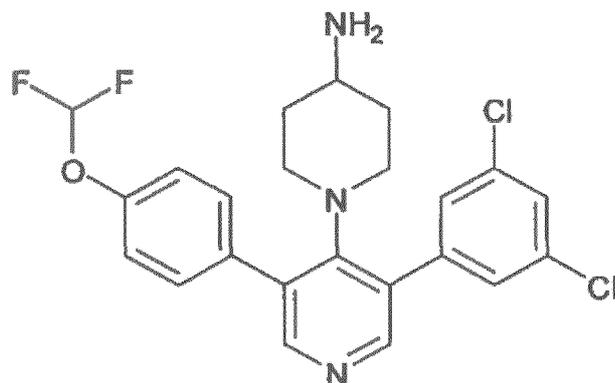
25 RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,27-8,20 (m, 2H), 7,43-7,24 (m, 7H), 2,84 (d a, J = 13,0 Hz, 2H), 2,69-2,51 (m, 1H), 2,48-2,30 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 4H), 1,12-0,93 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 2 (3):

30

1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina



Pureza (UPLC-MS/ELSD): 100 % (tiempo de retención: 0,54 min.);

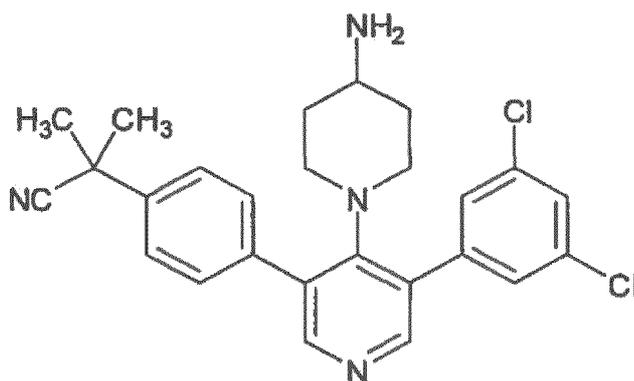
TLC (Rf): 0,57 (acetato de etilo: metanol = 9:1, sílice NH);

- 5 RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,26 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 5H), 7,26-7,19 (m, 2H), 6,58 (t, J = 73,6 Hz, 1H), 2,89-2,78 (m, 2H), 2,57-2,34 (m, 3H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,03-0,86 (m, 2H);
 MASS (ESI, Pos.): 464 (M+H)⁺.

Ejemplo 2 (4):

10

2-{4-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]fenil}-2-metilpropanonitrilo

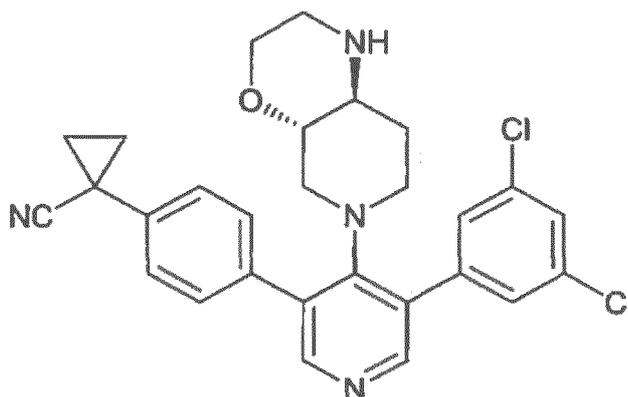


- 15 Propiedades: polvo amorfo de color marfil;
 Pureza (UPLC-MS/ELSD): 94,6 % (tiempo de retención: 0,70 min.);
 TLC (Rf): 0,74 (acetato de etilo: metanol = 9:1, sílice NH);
 RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,41-7,31 (m, 5H), 2,89-2,79 (m, 2H), 2,60-2,32 (m, 3H), 1,79 (s, 6H), 1,50-1,41 (m, 2H), 1,03-0,84 (m, 2H);
 20 MASS (ESI, Pos.): 465 (M+H)⁺.

Ejemplo 2 (5):

25

1-(4-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[(4aS,8aS)-octahidro-6H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-6-il]-3-piridinil}fenil)ciclopropanocarbonitrilo



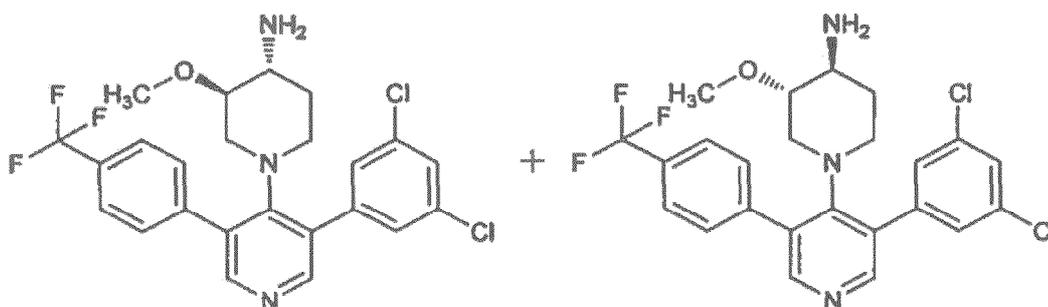
Propiedades: polvo de color amarillo claro;

RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,27 (s, 2H), 7,42-7,20 (m, 7H), 3,75 (dd, J = 11,1, 2,1Hz, 1H), 3,47 (ddd, J = 11,1, 11,1, 2,7 Hz, 1H), 3,00-2,75 (m, 5H), 2,53 (ddd, J = 12,6, 12,6, 2,7Hz, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,02 (m, 1H).

5

Ejemplo 2 (6):

rac-(3R,4R)-1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-3-metoxi-4-piperidinamina



Sustancias racémicas (1 : 1)

10

Propiedades: polvo de color blanco;

Pureza (UPLC-MS/ELSD): 100 % (tiempo de retención: 0,62 min.);

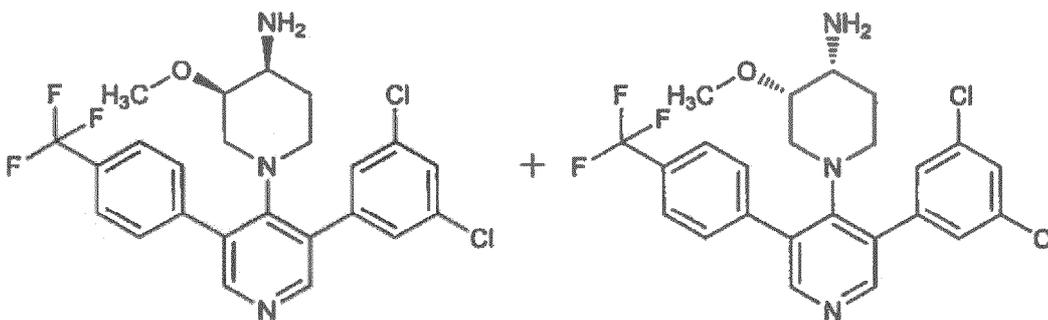
TLC (Rf): 0,68 (n-hexano: acetato de etilo = 1:1, sílice NH);

15 RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,29 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,42 (d, J = 1,8Hz, 2H), 7,39 (t, J = 1,8Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,04-2,90 (m, 2H), 2,83-2,67 (m, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,24 (dd, J = 12,7, 2,1Hz, 1H), 1,33-1,11 (m, 2H).

20

Ejemplo 2 (7):

rac-(3R,4S)-1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-3-metoxi-4-piperidinamina



Sustancias racémicas (1 : 1)

25

Propiedades: polvo de color blanco;

Pureza (UPLC-MS/ELSD): 100 % (tiempo de retención: 0,63 min.);

TLC (Rf): 0,68 (n-hexano: acetato de etilo=1:1, sílice NH);

30 RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,30 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,9Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,9Hz, 2H), 7,42 (t, J = 1,8Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,8Hz, 2H), 3,16-3,29 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,74-2,61 (m, 1H), 2,45-2,14 (m, 4H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,22-1,03 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 5:

2-[(E)-2-(3-fluorofenil)-1-propenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan

35

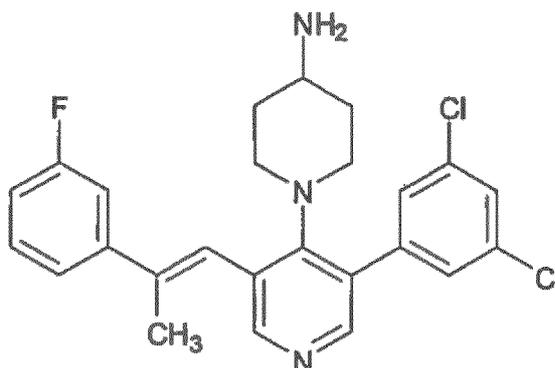
Un recipiente de reacción se secó por calentamiento y se purgó con argón al cual se le añadió cloruro cuproso

(206 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1,2 g) y bis(pinacolato)diboro (11,1 g). Al recipiente, se le añadió tetrahidrofurano deshidratado (107 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y se le añadió una solución de t-butóxido sódico en tetrahidrofurano (1 M) (43 ml). A la mezcla, se le añadió 1-etinil-3-fluoro-benceno (5,0 g) y yoduro de metilo (10,4 ml) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 18 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante una columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 100:0 → 96:4) para dar un compuesto del título (7,3 g) que tiene las propiedades físicas siguientes.

Propiedades: sustancia oleosa de color amarillo claro;
TLC (Rf): 0,37 (n-hexano: acetato de etilo = 12:1).

10 Ejemplo 3:

1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-piridinil}-4-piperidinamina



15

El presente compuesto, que tiene las propiedades físicas siguientes, se obtuvo con procedimientos similares a los del ejemplos de referencia 2 → ejemplo de referencia B1 usando, en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia 1, el compuesto producido en el ejemplo de referencia 4 y usando, en lugar de ácido 3,5-diclorofenilborónico, el compuesto producido en el ejemplo de referencia 5.

20 Propiedades: polvo de color blanco;

Pureza (UPLC-MS/ELSD): 99,8 % (tiempo de retención: 0,77 min.);

TLC (Rf): 0,19 (n-hexano: acetato de etilo = 2:1, sílice NH);

RMN (300 MHz, METANOL-d4): δ 8,26 (d, J = 0,9Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 5H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,19-3,09 (m, 2H), 2,73-2,53 (m, 3H), 2,22 (d, J = 1,3Hz, 3H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,34-1,18 (m, 2H); MASS (ESI, Pos.): 456 (M+H)⁺.

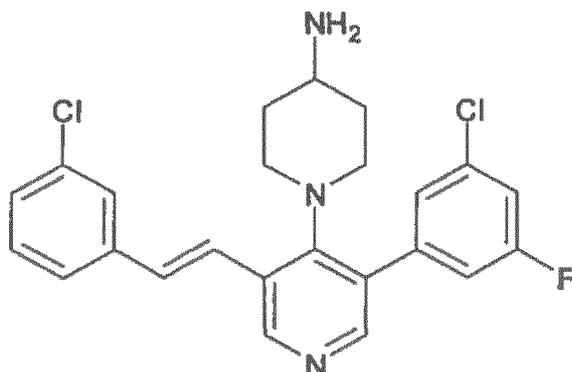
25

Ejemplo 3(1)-Ejemplo 3(2):

30 Los presentes compuestos que tienen las siguientes propiedades físicas se obtuvieron con procedimientos similares a los del ejemplo de referencia 2 → ejemplo de referencia 3 → ejemplo de referencia 4 → ejemplo 3 usando el compuesto producido en el ejemplo de referencia 1 o en su lugar el compuesto producido en el ejemplo de referencia 1(1), usando ácido 3,5-diclorofenilborónico o en su lugar ácido 3-cloro-5-fluorofenilborónico y usando, en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia 5, un éster borónico correspondiente.

35 Ejemplo 3 (1):

1-(3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[(E)-2-(3-clorofenil)vinil]-4-piridinil)-4-piperidinamina



40

Propiedades: polvo de color amarillo claro;

Pureza (UPLC-MS/ELSD): 99,9 % (tiempo de retención: 0,60 min.);

TLC (Rf): 0,65 (acetato de etilo: metanol = 9:1, sílice NH);

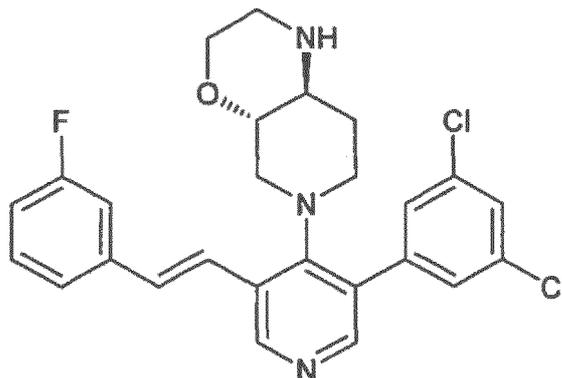
RMN (300 MHz, METANOL-d4): δ 8,61 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,7Hz, 1H), 7,42-7,05 (m, 6H),

5 3,23 (d a, J = 13,4Hz, 2H), 3,15-3,02 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 2H), 1,91 (d a, J = 12,1Hz, 2H), 1,73-1,54 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 442 (M+H)⁺.

Ejemplo 3 (2):

10 (4aS,8aS)-6-(3-(3,5-diclorofenil)-5-[(E)-2-(3-fluorofenil)vinil]-4-piridinil)octahidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina



Propiedades: polvo de color amarillo;

15 Pureza (UPLC-MS/ELSD): 99,7 % (tiempo de retención: 0,78 min.);

TLC (Rf): 0,20 (n-hexano: acetato de etilo = 2:1, sílice NH);

RMN (300 MHz, METANOL-d4): δ 8,61 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,47-7,33 (m, 5H), 7,30 (d, J =

16,5Hz, 1H), 7,17 (d, J = 16,5Hz, 1H), 7,09-6,99 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H),

3,12-3,03 (m, 1H), 3,00-2,70 (m, 3H), 2,47-2,30 (m, 2H), 1,71-1,52 (m, 2H);

20 MASS (ESI, Pos.): 484 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 6:

3-etinilbenzonitrilo

25

Se mezclaron 3-yodobenzonitrilo (3,115 g) y yoduro de cobre (103 mg) y se añadió tetrahidrofurano (13 ml) y trietilamina (3,0 ml) a la mezcla, que se agitó a temperatura ambiente. Después de desgasificar y purgar con argón, se añadió trifenilfosfina de dicloropaladio (191 mg) y se desgasificó y se purgó con argón. A la mezcla, se le añadió etinil(trimetil)silano (2,38 ml) gota a gota y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución

30

de reacción se filtró a través de Celite y se extrajo una capa orgánica añadiendo acetato de etilo y agua. La capa orgánica combinada resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y solución de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo obtenido (3,11 g) se disolvió en metanol (20 ml) a lo que se añadió carbonato potásico (1,8 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

35

30 minutos. La solución de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con *tert*-butil éter de metilo y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante una columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 100:0 → 95:5) para

dar un compuesto del título (1,22 g) que tiene las propiedades físicas siguientes.

Propiedades: líquido de color pardo claro;

TLC (Rf): 0,40 (n-hexano: acetato de etilo = 13:1).

40 Ejemplo de referencia 7:

3-[(E)-1-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil]benzonitrilo

45

Un compuesto del título que tiene las propiedades físicas siguientes se obtuvo con un procedimiento similar al del ejemplo de referencia 5 usando, en lugar de 1-etinil-3-fluoro-benceno, el compuesto producido en el ejemplo de referencia 6. Propiedades: sustancia oleosa de color amarillo claro;

TLC (Rf): 0,32 (n-hexano: acetato de etilo = 13:1).

Ejemplo de referencia 8:

50

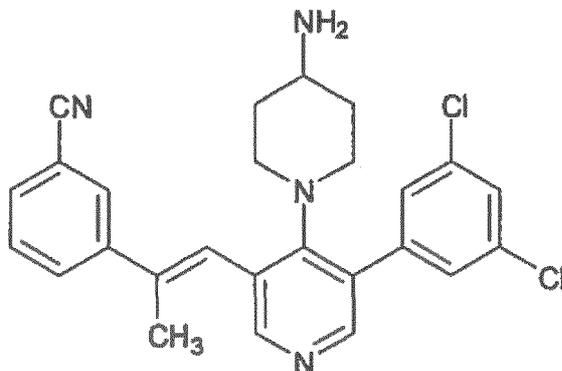
N-(1-{3-[(E)-2-(3-cianofenil)-1-propenil]-5-(3,5-diclorofenil)-4-piridil}-4-piperidinil)carbamato de *tert*-butilo

Un compuesto del título que tiene las propiedades físicas siguientes se obtuvo con un procedimiento similar al del

ejemplo de referencia 2 usando, en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia 1, el compuesto producido en el ejemplo de referencia 4 y usando, en lugar de ácido 3, 5-diclorofenilborónico, el compuesto producido en el ejemplo de referencia 7. TLC (Rf): 0,14 (n-hexano: acetato de etilo = 4:1).

5 Ejemplo 4:

3-((1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-1-propen-2-il}benzonitrilo



10 El presente compuesto, que tiene las propiedades físicas siguientes, se obtuvo con un procedimiento similar al del ejemplo de referencia B1 usando, en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia A3, el compuesto producido en el ejemplo de referencia 8.

Propiedades: polvo de color blanco;

15 Pureza (UPLC-MS/ELSD): 100 % (tiempo de retención: 0,58 min.);

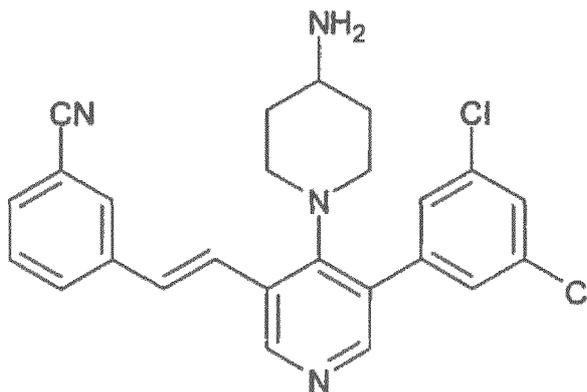
TLC (Rf): 0,31 (n-hexano: acetato de etilo = 1:1, sílice NH);

RMN (300 MHz, METANOL-d4): δ 8,30 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,53 (t, J = 1,9Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,0Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,90-2,76 (m, 1H), 2,75-2,63 (m, 2H), 2,25 (d, J = 1,1Hz, 3H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,41-1,25 (m, 2H);

20 MASS (ESI, Pos.): 463 (M+H)⁺.

Ejemplo 4 (1):

25 3-((E)-2-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]vinil}benzonitrilo



30 El presente compuesto, que tiene las propiedades físicas siguientes, se obtuvo con un procedimiento similar al del ejemplo de referencia 8 → ejemplo 4 usando, en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia 7, un éster borónico correspondiente.

Propiedades: polvo de color amarillo;

Pureza (UPLC-MS/ELSD): 97,7 % (tiempo de retención: 0,59 min.);

TLC (Rf): 0,51 (acetato de etilo, sílice NH);

35 RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,62 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,83-7,74 (m, 2H), 7,63-7,46 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,27 (d, J = 16,1Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,8Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 3,08 (d a, J = 13,0 Hz, 2H), 2,87-2,71 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 449 (M+H)⁺.

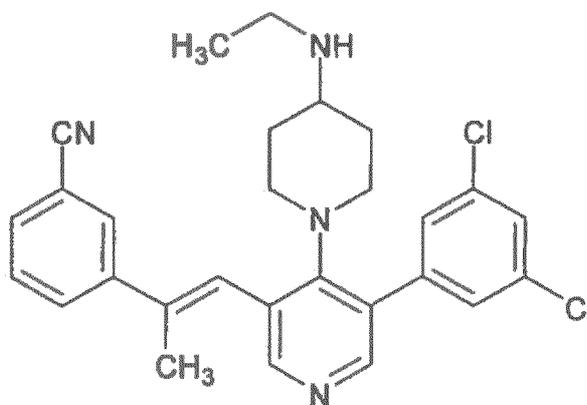
Ejemplo de referencia 9:

N-(1-{3-[(E)-2-(3-cianofenil)-1-propenil]-5-(3,5-diclorofenil)-4-piridil}-4-piperidinil)-N-etilcarbamato de *terc*-butilo

- 5 Una solución del compuesto (82 mg) producido en el ejemplo de referencia 8 en dimetilformamida anhidra (1 ml) se agitó en atmósfera de argón a 0 °C. A la solución, se le añadió yoduro de etilo (171 microl) e hidruro sódico (17 mg) y la mezcla se agitó a 0 °C. La reacción se completó añadiendo de forma apropiada hidruro sódico y después se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrajo una capa orgánica añadiendo a la solución de reacción acetato de etilo y agua. La capa orgánica resultante se lavó con agua y una solución saturada de cloruro
- 10 sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante una columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 90:10 → 70:30) para dar un compuesto del título (10 mg) que tiene las propiedades físicas siguientes.
TLC (Rf): 0,18 (n-hexano: acetato de etilo = 4:1).

15 Ejemplo 5:

3-[(1E)-1-(5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil)-1-propen-2-il]benzonitrilo



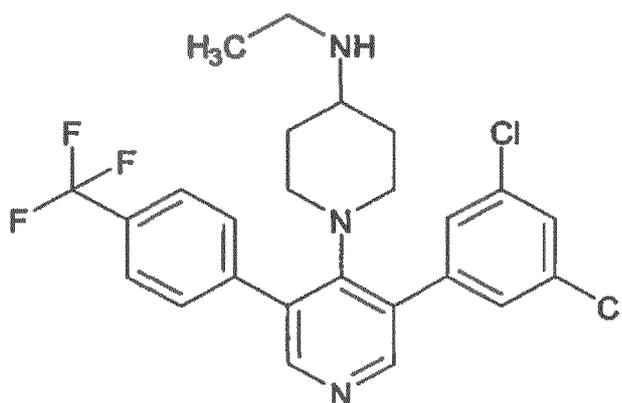
- 20 El presente compuesto, que tiene las propiedades físicas siguientes, se obtuvo con un procedimiento similar al del ejemplo de referencia B1 usando, en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia A3, el compuesto producido en el ejemplo de referencia 9.
Propiedades: polvo de color pardo;
Pureza (UPLC-MS/ELSD): 97,1 % (tiempo de retención: 0,62 min.);
TLC (Rf): 0,27 (n-hexano: acetato de etilo = 1:1, sílice NH);
RMN (300 MHz, METANOL-d4): δ 8,30 (d, J = 0,7Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 3,24-3,14 (m, 2H), 2,77-2,58 (m, 5H), 2,25 (d, J = 1,3Hz, 3H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,39-1,27 (m, 2H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H);
30 MASS (ESI, Pos.): 491 (M+H)⁺.

Ejemplo 5(1)-Ejemplo 5(6):

- 35 Los presentes compuestos, que tienen las siguientes propiedades físicas, se obtuvieron con procedimientos similares a los del ejemplo de referencia 9 → ejemplo 5 usando, en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia 8, compuestos correspondientes.

Ejemplo 5 (1):

- 40 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-N-etil-4-piperidinamina



Propiedades: polvo amorfo de color blanco;

Pureza (UPLC-MS/ELSD): 100 % (tiempo de retención: 0,67 min.);

5 TLC (Rf): 0,63 (n-hexano: acetato de etilo = 1:1, sílice NH);

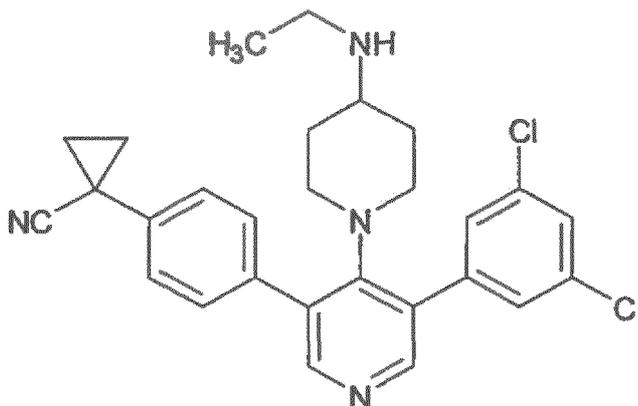
RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,26 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,40 (t, J = 1,8Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,8Hz, 2H), 2,86 (d, J = 12,6Hz, 2H), 2,56 (c, J = 7,0Hz, 2H), 2,40 (dt, J = 12,6, 3,2Hz, 2H), 2,37-2,25 (m, 1H), 1,53-1,41 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,0Hz, 3H), 1,02-0,89 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 494 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 5 (2):

1-(4-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}fenil)ciclopropanocarbonitrilo



15

Propiedades: polvo amorfo de color amarillo;

Pureza (UPLC-MS/ELSD): 88,2 % (tiempo de retención: 0,74 min.);

TLC (Rf): 0,75 (acetato de etilo, sílice NH);

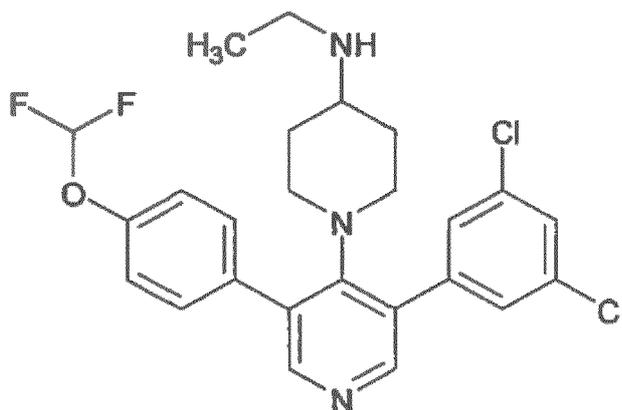
20 RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,26-8,21 (m, 2H), 7,44-7,25 (m, 7H), 2,87 (d a, J = 12,8Hz, 2H), 2,58 (c, J = 7,1Hz, 2H), 2,51-2,28 (m, 3H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,59-1,42 (m, 4H), 1,12-0,93 (m, 5H);

MASS (ESI, Pos.): 491 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 5 (3):

1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridinil}-N-etil-4-piperidinamina



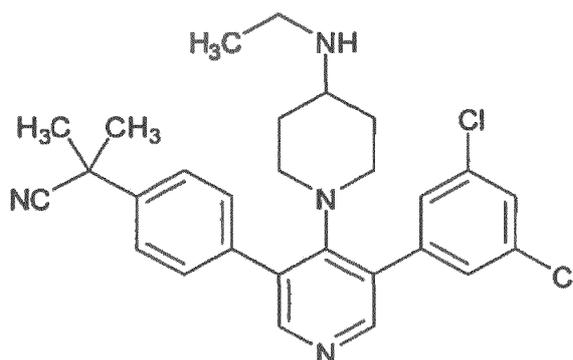
Pureza (UPLC-MS/ELSD): 99,9 % (tiempo de retención: 0,57 min.);

TLC (Rf): 0,60 (acetato de etilo: metanol = 9:1, sílice NH);

- 5 RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,25 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,59 (t, J = 73,7Hz, 1H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,56 (c, J = 7,1Hz, 2H), 2,47-2,25 (m, 3H), 1,51-1,43 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,1Hz, 3H), 1,01-0,86 (m, 2H);
 MASS (ESI, Pos.): 492 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 5 (4):

2-(4-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}fenil)-2-metilpropanonitrilo



15

Propiedades: polvo amorfo de color amarillo claro;

Pureza (UPLC-MS/ELSD): 99,4 % (tiempo de retención: 0,59 min.);

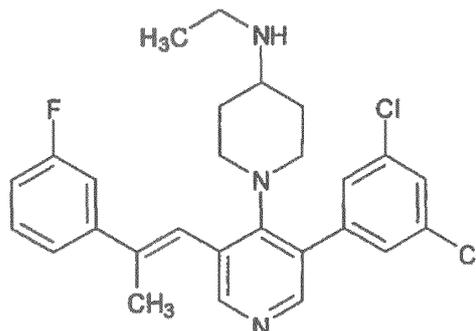
TLC (Rf): 0,42 (n-hexano: acetato de etilo = 1:1, sílice NH);

- 20 RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,25 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,42-7,29 (m, 5H), 2,87 (d a, J = 13,0 Hz, 2H), 2,56 (c, J = 7,1Hz, 2H), 2,47-2,24 (m, 3H), 1,79 (s, 6H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,01-0,88 (m, 2H);
 MASS (ESI, Pos.): 493 (M+H)⁺.

Ejemplo 5 (5):

25

1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-piridinil}-N-etil-4-piperidinamina



Propiedades: polvo de color amarillo;

Pureza (UPLC-MS/ELSD): 100 % (tiempo de retención: 0,65 min.);

TLC (Rf): 0,30 (n-hexano: acetato de etilo = 3:1, sílice NH);

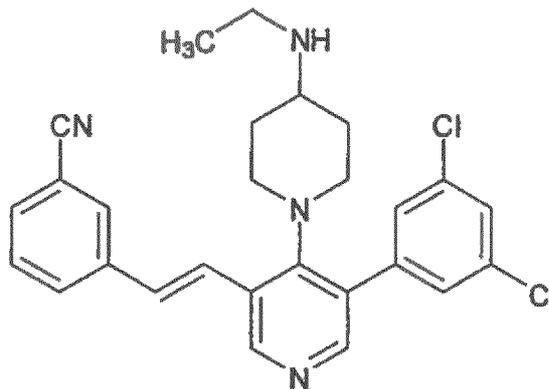
5 RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,44-7,33 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 3H), 7,08-6,95 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,16-3,05 (m, 2H), 2,75-2,54 (m, 5H), 2,24 (s, 3H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,1Hz, 3H);

MASS (ESI, Pos.): 484 (M+H)⁺.

Ejemplo 5 (6):

10

3-[(E)-2-[5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil]vinil]benzonitrilo



15 Propiedades: polvo de color amarillo;

Pureza (UPLC-MS/ELSD): 100 % (tiempo de retención: 0,66 min.);

TLC (Rf): 0,52 (n-hexano: acetato de etilo = 2:1, sílice NH);

20 RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,62 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,42 (t, J = 1,9Hz, 1H), 7,27 (d, J = 16,5Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,8Hz, 2H), 7,02 (d, J = 16,5Hz, 1H), 3,17-3,04 (m, 2H), 2,73 (c, J = 7,1Hz, 2H), 2,68-2,56 (m, 3H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,58-1,41 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,1Hz, 3H); MASS (ESI, Pos.): 477 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 10:

25 (3R,4R)-4-[bencil(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo

A una solución de N-bencil-N-[(3R,4R)-3-hidroxi-4-piperidinil]carbamato de *terc*-butilo (Synlett, 2013, 24, 0305-0312; Organic Process Research and Development, 2012, 16, 1558-1565) (5,8 g) en cloruro de metileno (47 ml), se le añadió trietilamina (7,9 ml) y la mezcla se agitó en atmósfera de argón a -5 °C. A la mezcla, se le añadió 30 cloroformiato de bencilo (3,6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo con cloruro de metileno y la capa orgánica resultante se lavó con una solución de cloruro sódico. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, la capa orgánica se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante una columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 84:16 → 63:37) para dar un compuesto del título (6,7 g) que tiene las propiedades físicas siguientes.

35 Propiedades: sustancia oleosa de color púrpura pálido;

TLC (Rf): 0,68 (n-hexano: acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo de referencia 11:

40 (3R,4R)-4-[bencil(*terc*-butoxicarbonil)amino]-3-metilsulfonilo-piperidin-1-carboxilato de bencilo

A una solución del compuesto (6,51 g) producido en el ejemplo de referencia 10 en cloruro de metileno (50 ml), se le añadió N,N-diisopropiletilamina (7,7 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica resultante se lavó con solución de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo obtenido se purificó sobre una columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 90:10 → 75:25) para dar un compuesto del título (5,4 g) que tiene las propiedades físicas siguientes.

Propiedades: sustancia oleosa incolora;

50 TLC (Rf): 0,51 (n-hexano: acetato de etilo = 3:2).

Ejemplo de referencia 12:

(3aS,7aR)-1-bencil-2-oxo-4,6,7,7a-tetrahidro-3aH-oxazolo[5,4-c]piridin-5-carboxilato de bencilo

- 5 Una solución del compuesto (3,4 g) producido en el ejemplo de referencia 11 en tolueno (20 ml) se agitó a 100 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante una columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 75:25 → 50:50) para dar un compuesto del título (1,2 g) que tiene las propiedades físicas siguientes.
- 10 Propiedades: sustancia oleosa incolora;
TLC (Rf): 0,21 (n-hexano: acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo de referencia 13:

- 15 (3aS,7aR)-1-bencil-3a,4,5,6,7,7a-hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2-ona

- A una solución del compuesto (1,2 g) producido en el ejemplo de referencia 12 en etanol (10 ml), se le añadió hidróxido de paladio/carbono (Pd al 20 %) (un producto húmedo con aproximadamente el 50 % de agua) (230 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el disolvente se destiló después para dar un compuesto del título (0,78 g) que tiene las propiedades físicas siguientes.
- 20 Propiedades: sólido de color amarillo claro;
TLC (Rf): 0,19 (acetato de etilo: metanol: amoníaco acuoso al 28 %= 80:20:2).

- 25 Ejemplo de referencia 14:

(3aS,7aR)-1-bencil-5-(3-bromo-5-nitro-4-piridil)-4,6,7,7a-tetrahidro-3aH-oxazolo[5,4-c]piridin-2-ona

- 30 Un compuesto del título que tiene las propiedades físicas siguientes se obtuvo con un procedimiento similar al del ejemplo de referencia 1 usando, en lugar de 4-*terc*-butoxicarbonilaminopiperidina, el compuesto producido en el ejemplo de referencia 13. Propiedades: polvo de color amarillo;
TLC (Rf): 0,25 (n-hexano: acetato de etilo = 2:1).

35 Ejemplo de referencia 15:

(3aS,7aR)-1-bencil-5-[3-(3,5-diclorofenil)-5-yodo-4-piridil]-4,6,7,7a-tetrahidro-3aH-oxazolo[5,4-c]piridin-2-ona

- 40 Un compuesto del título, que tiene las propiedades físicas siguientes, se obtuvo con un procedimiento similar al del ejemplo de referencia 2 → ejemplo de referencia 3 → ejemplo de referencia 4 usando, en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia 1, el compuesto producido en el ejemplo de referencia 14. Propiedades: polvo de color amarillo;
TLC (Rf): 0,46 (n-hexano: acetato de etilo = 2:1).

45 Ejemplo de referencia 16:

(3aS,7aR)-1-bencil-5-[3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]-4,6,7,7a-tetrahidro-3aH-oxazolo[5,4-c]piridin-2-ona

- 50 Un compuesto del título que tiene las propiedades físicas siguientes se obtuvo con un procedimiento similar al del ejemplo de referencia 2 usando, en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia 1, el compuesto producido en el ejemplo de referencia 15 y usando, en lugar de ácido 3,5-diclorofenilborónico, ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (n.º de catálogo 128796-39-4). Propiedades: sustancia oleosa de color amarillo;
55 Tiempo de retención (UPLC): 0,99 min.

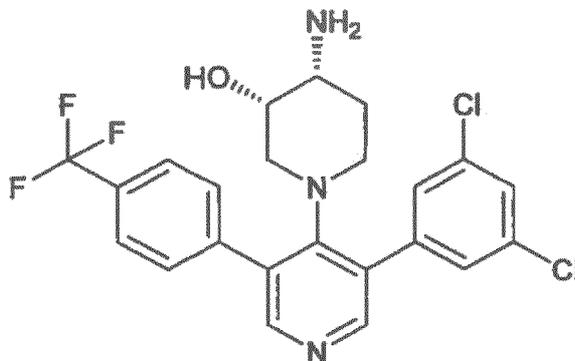
Ejemplo de referencia 17:

- 60 (3S,4R)-4-(bencilamino)-1-[3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridil]piperidin-3-ol

- A una solución del compuesto (108 mg) producido en el ejemplo de referencia 16 en etanol (2 ml), se le añadió solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (0,3 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con cloruro de metileno. Después de secarse, la capa orgánica resultante se concentró para dar un residuo (100 mg) que contenía un compuesto del título que tenía las propiedades físicas siguientes. El residuo obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación.
- 65 Tiempo de retención (UPLC): 0,72 min.

Ejemplo 6:

(3S,4R)-4-amino-1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-3-piperidinol



5

A una solución del compuesto (100 mg) producido en el ejemplo de referencia 17 en tolueno (2 ml), se le añadió (NE)-N-isopropoxicarboniliminocarbamato de isopropilo (38 microl) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 hora. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 1 N (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó con solución acuosa 1 N de hidróxido sódico con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con una solución de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante una columna de gel de sílice funcionalizada con amino (n-hexano: acetato de etilo= 75:25 → 0: 100, acetato de etilo: metanol= 100:0 → 95:5) para dar el presente compuesto (30 mg) que tiene las propiedades físicas siguientes.

Propiedades: polvo de color amarillo claro;

Pureza (UPLC-MS/ELSD): 100 % (tiempo de retención: 0,60 min.);

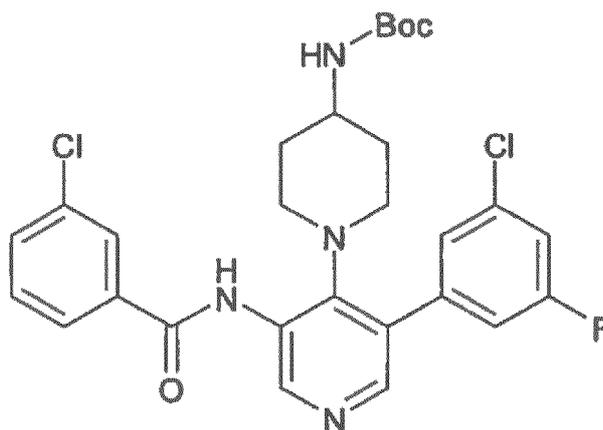
TLC (Rf): 0,69 (n-hexano: acetato de etilo = 1:4, sílice NH);

RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 8,29 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,9Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,47 (d, J = 1,8Hz, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,80-2,59 (m, 3H), 2,26 (dd, J = 12,6, 2,2Hz, 1H), 1,19-1,07 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 482 (M+H)⁺.

Ejemplo de referencia 18:

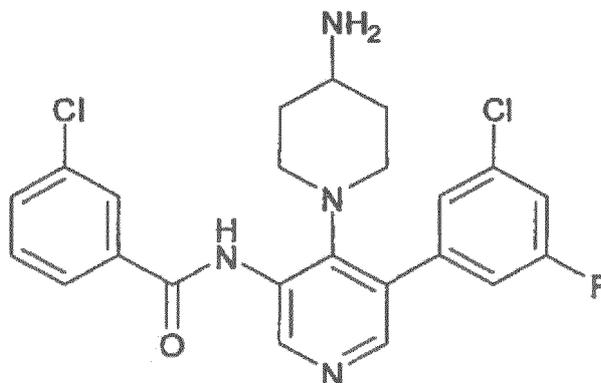
{1-[3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-(3-clorobenzamida)piridin-4-il]piperidin-4-il}carbamato de *terc*-butilo



A una solución del compuesto (150 mg) producido en el ejemplo de referencia 3(1) en diclorometano (2 ml), se le añadió piridina (0,5 ml) y cloruro de 3-clorobenzilo (72 microl) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió agua, se extrajo con acetato de etilo y después se lavó con una solución saturada de cloruro sódico. Una capa orgánica se secó y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida preparativa a media presión (disponible en Yamazen Corporation, YFLC-Wprep-2XY) (Hi-flash SI) (n-hexano: acetato de etilo = 1:1) para dar un compuesto del título (198 mg) que tiene las propiedades físicas siguientes. TLC (Rf): 0,58 (acetato de etilo, sílice NH); MASS (ESI, Pos.): 559 (M+H)⁺.

Ejemplo 7:

N-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-piridinil]-3-clorobenzamida



5

El presente compuesto, que tiene las propiedades físicas siguientes, se obtuvo con un procedimiento similar al del ejemplo de referencia B1 usando, en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia A3, el compuesto producido en el ejemplo de referencia 18. Propiedades: polvo de color amarillo claro;

10 Pureza (LC-MS/ELSD): 100 % (tiempo de retención: 0,50 min.);

TLC (Rf): 0,56 (acetato de etilo: metanol = 10:1, sílice NH);

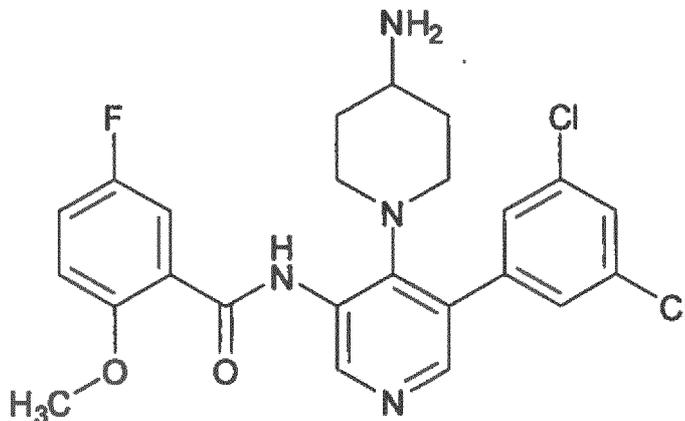
RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ 9,68 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95 (t, J = 1,8Hz, 1H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,64-7,44 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,99-6,89 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,78-2,51 (m, 3H), 1,93-1,77 (m, 2H), 1,48-1,19 (m, 2H);

15 MASS (ESI, Pos.): 459 (M+H)⁺.

Ejemplo 7 (1):

N-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida

20



El presente compuesto, que tiene las propiedades físicas siguientes, se obtuvo con los mismos procedimientos que los del ejemplo de referencia 18 → ejemplo 7 usando, en lugar del compuesto producido en el ejemplo de referencia 3(1), el compuesto producido en el ejemplo de referencia 3 y usando, en lugar de cloruro de 3-clorobenzoilo, cloruro de 5-fluoro-2-metoxibenzoilo (n.º de catálogo 704-03-0).

25 Pureza (LC-MS/ELSD): 99,9 % (tiempo de retención: 0,54 min.);

TLC (Rf): 0,64 (acetato de etilo: metanol = 9:1, sílice NH);

30 RMN (300 MHz, METANOL-d4): δ 8,84 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,55 (dd, J = 2,00, 1,80Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,83Hz, 2H), 7,39-7,24 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 2H), 2,63-2,51 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,35-1,16 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 489 (M+H)⁺.

Ejemplo biológico 1:

Evaluación de la actividad agonista de SSTR2 usando células que expresan SSTR2 humano

5 [Procedimientos]

(1) Aislamiento del gen de SSTR2 humano

10 Se adquirió ADNc de cerebro humano de Ambion (n.º de catálogo: 7962; lote n.º: 040200121). Los cebadores para la PCR, hSSTR2_F1_XhoI: 5'-CACCTCGAGGACATGGCGGATGAGCCACTCAAT-3' (SEQ ID NO: 1) y hSSTR2_R1_EcoRI: 5'-CCTTGAATTCGATACTGGTTTGGAGGTCTCCATT-3' (SEQ ID NO: 2) se diseñaron basándose en la secuencia de GenBank NM_001050.

15 La reacción de la PCR (95 °C durante 2 min. → [98 °C durante 10 s, 60 °C durante 30 s y 68 °C durante 90 s] x 30 ciclos) se llevó a cabo usando como molde el ADNc de cerebro humano y usando KOD-plus- (TOYOBO Co., Ltd.). El producto de la PCR amplificado se sometió a electroforesis en gel de agarosa al 1 %, se purificó usando el kit de extracción de gel QIAquick (QIAGEN) y se digirió con las enzimas de restricción XhoI y EcoRI. Los fragmentos digeridos se ligaron a un vector de expresión (pIRES- neo-Myc) usando el kit de ligamiento de ADN Ver.2 (Takara) y se usaron para la transformación de *E. coli* DH5a. Se preparó el plásmido pIRESneo-Myc/hSSTR2 y se confirmó la secuencia de ADN del mismo.

(2) Cultivo de células CHO-K1

25 Se cultivaron CHO-K1 (-) en medio F-12 de Ham (que contenía suero fetal bovino (10 %), penicilina (100 U/ml) y estreptomycin (0,1 mg/ml)). Las células transducidas se cultivaron en el mismo medio complementado con geneticina (1 mg/ml).

(3) Transducción de células CHO-K1

30 Se transdujeron las células CHO-K1(-) con el plásmido pIRESneo-Myc/hSSTR2 usando Lipofectamine 2000 (Invitrogen). Después de 48 horas, se llevó a cabo la selección reemplazando el medio por uno que contenía 1 mg/ml de geneticina para establecer una línea estable con sobreexpresión (SSTR2-CHO-K1).

(4) Evaluación de actividad agonista de SSTR2

35 Se evaluó la actividad agonista de SSTR2 de un compuesto de ensayo de acuerdo con los siguientes procedimientos usando la actividad supresora de la producción de AMP cíclico (AMPc) intracelular mediante estimulación con forskolina como índice. Se inocularon células SSTR2-CHO-K1 suspendidas en medio F-12 de Ham (que contiene suero fetal bovino (10 %), penicilina (100 U/ml) y estreptomycin (0,1 mg/ml)) complementado con 0,25 mg/ml de geneticina en una placa de 96 pocillos a una densidad de $4,0 \times 10^4$ células/0,1 ml por pocillo. Al día siguiente, se retiró el medio y se lavaron dos veces con 0,1 ml de tampón de lavado [albúmina sérica bovina al (BSA) al 0,1 %, solución salina equilibrada de Hank (HBSS) que contiene 20 mmol/l de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetano sulfónico (HEPES)]. Se añadió a los pocillos un tampón de ensayo [500 nmol/l de 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX), BSA al 0,1 %, 20 mmol/l de HBSS que contiene HEPES] a los pocillos a 0,06 ml por pocillo y se incubó la placa durante 15 minutos en condiciones de dióxido de carbono al 5 % y 37 °C. Posteriormente, se añadió un tampón de ensayo que contenía un compuesto de ensayo a una concentración dos veces mayor que la concentración final y se añadieron 0,02 mmol/l de forskolina a los pocillos a 0,06 ml por pocillo y se incubó la placa durante 30 minutos en condiciones de dióxido de carbono al 5 % y 37 °C. Posteriormente, se añadió el tampón de ensayo/lisis incluido en el kit cAMP-Screen® kit (disponible de Applied Biosystems) a los pocillos a 0,12 ml por pocillo y se incubó la placa durante 30 minutos en condiciones de dióxido de carbono al 5 % y 37 °C. La concentración de AMPc en las muestras se midió mediante ELISA de acuerdo con las instrucciones del kit. Se calculó la concentración eficaz al 50 % (CE₅₀) de la actividad agonistas de SSTR2 humano, tras determinar el porcentaje (%) de supresión de la producción de AMPc mediante estimulación con forskolina para cada muestra, tomándose como 100 % el porcentaje de 1000 nmol/l de octreotida, mediante análisis de regresión no lineal respecto de la variable independiente de la concentración logarítmica común de un compuesto de ensayo y la variable dependiente del porcentaje de la concentración correspondiente.

[Resultados]

60 Los presentes compuestos mostraron una fuerte actividad agonista de SSTR2. Los compuestos y los valores de CE₅₀ se correlacionan del siguiente modo.

Compuesto producido en el ejemplo 1: 0,031 nmol/l

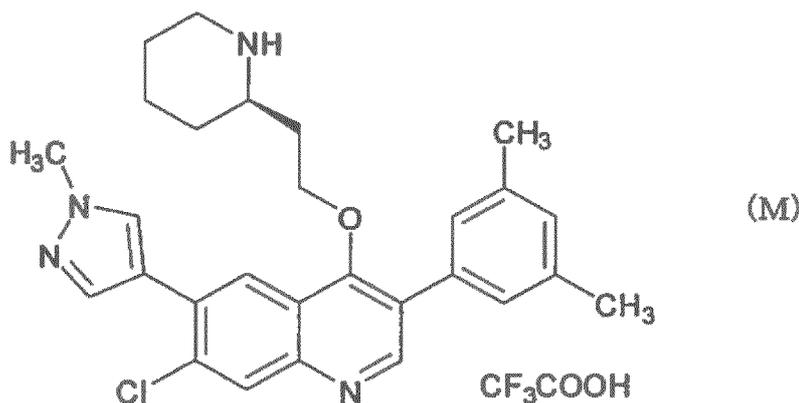
Compuesto producido en el ejemplo 2: 0,083 nmol/l

65 Compuesto producido en el ejemplo 2(1): 0,041 nmol/l

Compuesto producido en el ejemplo 2(2): 0,013 nmol/l

	Compuesto producido en el ejemplo 2(3): 0,021 nmol/l
	Compuesto producido en el ejemplo 2(4): 0,024 nmol/l
	Compuesto producido en el ejemplo 2(5): 0,050 nmol/l
5	Compuesto producido en el ejemplo 2(6): 0,47 nmol/l
	Compuesto producido en el ejemplo 2(7): 0,17 nmol/l
	Compuesto producido en el ejemplo 3: 0,040 nmol/l
	Compuesto producido en el ejemplo 3(1): 0,11 nmol/l
	Compuesto producido en el ejemplo 3(2): 0,097 nmol/l
10	Compuesto producido en el ejemplo 4: 0,034 nmol/l
	Compuesto producido en el ejemplo 4(1): 0,038 nmol/l
	Compuesto producido en el ejemplo 5: 0,047 nmol/l
	Compuesto producido en el ejemplo 5(1): 0,045 nmol/l
	Compuesto producido en el ejemplo 5(2): 0,036 nmol/l
15	Compuesto producido en el ejemplo 5(3): 0,028 nmol/l
	Compuesto producido en el ejemplo 5(4): 0,021 nmol/l
	Compuesto producido en el ejemplo 5(5): 0,071 nmol/l
	Compuesto producido en el ejemplo 5(6): 0,048 nmol/l
	Compuesto producido en el ejemplo 6: 0,027 nmol/l
20	Compuesto producido en el ejemplo 7: 0,34 nmol/l
	Compuesto producido en el ejemplo 7(1): 0,26 nmol/l

De acuerdo con el presente sistema de evaluación, la octreotida, por ejemplo, tuvo una CE50 de 0,24 nmol/l, el compuesto representado por la fórmula (M) a continuación:



25

divulgado en el documento WO 2008/051272 tuvo una CE50 de 0,06 nmol/l.

30 Sin embargo, el compuesto divulgado en PTL 3 no mostró actividad agonista de SSTR2 en el presente sistema de evaluación, incluso a una concentración de 10 μ M.

Ejemplo biológico 2:

35 Evaluación de la supresión de la secreción de hormona del crecimiento (GH) usando ratas

[Procedimiento (A): Administración de un compuesto con 30 minutos de antelación]

40 Se administró un medio (agua destilada (agua destilada de Otsuka, Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.)) o un compuesto de ensayo disuelto en el medio por vía oral a ratas (ratas CrI:CD(SD) IGS macho de 7 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.)) y tras 27 minutos, se administró a los animales 50 mg/kg de pentobarbital sódico (Somnopenil, Kyoritsu Seiyaku Corporation) a través de la vena caudal para anestesiarnos. Tres minutos después de la administración del pentobarbital sódico, se administró a las ratas 0,01 mg/kg de hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH, Bachem) a través de la vena caudal para inducir la secreción de GH. A fin de

45 medir la concentración de GH en sangre, se recogieron 0,2 ml de sangre a través de la vena yugular a los 5 minutos tras la administración de GHRH. La sangre recogida se centrifugó a 4 °C, 13.000 x g durante 5 minutos para obtener el plasma. La concentración sanguínea de GH se midió usando un ELISA para hormona de crecimiento de rata/ratón (Millipore) siguiendo las instrucciones del kit. Se determinó el porcentaje (%) de supresión de la secreción de GH usando la concentración sanguínea de GH obtenida y la ecuación {[supresión (%) de la secreción de GH] = ([concentración sanguínea de GH del grupo al que se administra el medio] - [concentración sanguínea de GH del grupo al que se administra un compuesto de ensayo]) / [concentración sanguínea de GH del grupo al que se administra el medio] x 100}. En la ecuación, el grupo al que se administra el medio representa el grupo de animales

50 al que se le administra el medio y el grupo al que se administra el compuesto de ensayo representa el grupo de

animales I que se administra un compuesto de ensayo disuelto en el medio.

[Procedimiento (B): Administración de un compuesto con 8 horas de antelación]

- 5 Se administró un medio (agua destilada (agua destilada de Otsuka, Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.)) o un compuesto de ensayo disuelto en el medio por vía oral a ratas (ratas CrI:CD(SD) IGS macho de 7 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan, Inc.)) y tras 7 horas y 57 minutos, se administró a los animales 50 mg/kg de pentobarbital sódico (Somnopentil, Kyoritsu Seiyaku Corporation) a través de la vena caudal para anestesiarnos. Tres minutos después de la administración del pentobarbital sódico, se administró a las ratas 0,01 mg/kg de hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH, Bachem) a través de la vena caudal para inducir la secreción de GH. El resto del procedimiento es igual que en el [Procedimiento (A)] descrito anteriormente.

[Resultados]

- 15 Los presentes compuestos mostraron una fuerte supresión de la secreción de GH. Los compuestos y el porcentaje de supresión (procedimiento; dosis) se correlacionan a continuación.

- Compuesto producido en el ejemplo 1: 93 % (Procedimiento (B); 1 mg/kg)
 Compuesto producido en el ejemplo 2: 93 % (Procedimiento (B); 1 mg/kg)
 20 Compuesto producido en el ejemplo 2(1): 91 % (Procedimiento(B); 1 mg/kg)
 Compuesto producido en el ejemplo 2(2): 93 % (Procedimiento(B); 1 mg/kg)
 Compuesto producido en el ejemplo 2(3): 88 % (Procedimiento(B); 1 mg/kg)
 Compuesto producido en el ejemplo 2(4): 88 % (Procedimiento(B); 1 mg/kg)
 Compuesto producido en el ejemplo 2(5): 85 % (Procedimiento(B); 1 mg/kg)
 25 Compuesto producido en el ejemplo 3: 88 % (Procedimiento (B); 1 mg/kg)
 Compuesto producido en el ejemplo 3(1): 86 % (Procedimiento(B); 1 mg/kg)
 Compuesto producido en el ejemplo 3(2): 84 % (Procedimiento(B); 1 mg/kg)
 Compuesto producido en el ejemplo 4: 84 % (Procedimiento (B); 1 mg/kg)
 Compuesto producido en el ejemplo 4(1): 84 % (Procedimiento(B); 1 mg/kg)
 30 Compuesto producido en el ejemplo 5: 90 % (Procedimiento (B); 1 mg/kg)
 Compuesto producido en el ejemplo 5(1): 90 % (Procedimiento(B); 1 mg/kg)
 Compuesto producido en el ejemplo 5(2): 90 % (Procedimiento(B); 1 mg/kg)
 Compuesto producido en el ejemplo 5(3): 96 % (Procedimiento(B); 1 mg/kg)
 Compuesto producido en el ejemplo 5(4): 89 % (Procedimiento(B); 1 mg/kg)
 35 Compuesto producido en el ejemplo 5(5): 85 % (Procedimiento(B); 1 mg/kg)
 Compuesto producido en el ejemplo 5(6): 89 % (Procedimiento(B); 1 mg/kg)
 Compuesto producido en el ejemplo 6: 89 % (Procedimiento (B); 1 mg/kg)
 Compuesto producido en el ejemplo 7: 93 % (Procedimiento (B); 10 mg/kg)
 Compuesto producido en el ejemplo 7(1): 88 % (Procedimiento(B); 3 mg/kg)

- 40 De acuerdo con el presente sistema de evaluación, la octreotida, por ejemplo, mostró una supresión de la secreción de GH del 98 % (Procedimiento (A)) a una dosis de 0,003 mg/kg (mediante administración subcutánea).

Ejemplo biológico 3:

- 45 Evaluación de la citotoxicidad usando hepatocitos humanos cultivados [Procedimiento]

- Se descongelaron hepatocitos humanos adherentes congelados, se suspendieron en medio hepatocelular (HCM) adquirido de Lonza y se inocularon en una placa de 96 pocillos recubierta de colágeno. El medio de cultivo de los hepatocitos cultivados durante una noche en una incubadora (dióxido de carbono al 5 %, aire al 95 %, 37 °C) se intercambió por el medio que contenía un compuesto de ensayo a una concentración de 0, 12,5, 25, 50, 100, 200 o 400 ($\times 10^{-6}$ mol/l) y se cultivaron las células adicionalmente durante 24 horas. Se evaluó la citotoxicidad midiendo la concentración de ATP intracelular. Específicamente, usando el kit de ensayo luminiscente CelltiterGlo de Promega, disponible de Promega, se lisaron las células en el tampón de ensayo incluido en el kit y se midió la concentración de ATP liberado por las células según la luminiscencia resultante de la actividad enzimática de luciferina-luciferasa. La luminiscencia se midió en un lector de placas SpectraMax de Molecular Devices. El alcance de la citotoxicidad de un compuesto de ensayo se representa por la concentración (CI50) del compuesto a la que se suprime la luminiscencia al 50 %.

- 60 [Resultados]

Los presentes compuestos tuvieron una baja toxicidad en los hepatocitos humanos cultivados. Los compuestos y los valores de CI50 se correlacionan del siguiente modo.

- 65 Compuesto producido en el ejemplo 1: 0,019 mmol/l
 Compuesto producido en el ejemplo 2: 0,010 mmol/l

5 Compuesto producido en el ejemplo 2(1): 0,019 mmol/l
 Compuesto producido en el ejemplo 2(2): 0,011 mmol/l
 Compuesto producido en el ejemplo 2(3): 0,009 mmol/l
 Compuesto producido en el ejemplo 2(4): 0,013 mmol/l
 Compuesto producido en el ejemplo 2(5): 0,019 mmol/l
 Compuesto producido en el ejemplo 3: 0,036 mmol/l
 Compuesto producido en el ejemplo 3(1): 0,019 mmol/l
 Compuesto producido en el ejemplo 3(2): 0,017 mmol/l
 10 Compuesto producido en el ejemplo 4: 0,017 mmol/l
 Compuesto producido en el ejemplo 4(1): No analizado
 Compuesto producido en el ejemplo 5: 0,018 mmol/l
 Compuesto producido en el ejemplo 5(1): 0,018 mmol/l
 Compuesto producido en el ejemplo 5(2): 0,022 mmol/l
 15 Compuesto producido en el ejemplo 5(3): 0,010 mmol/l
 Compuesto producido en el ejemplo 5(4): 0,017 mmol/l
 Compuesto producido en el ejemplo 5(5): 0,017 mmol/l
 Compuesto producido en el ejemplo 5(6): 0,018 mmol/l
 Compuesto producido en el ejemplo 7: 0,074 mmol/l
 20 Compuesto producido en el ejemplo 7(1): 0,034 mmol/l

De acuerdo con el presente sistema de evaluación, el compuesto representado por la fórmula (M) mostró una CI50 de 0,013 mmol/l. Basándose en los valores de la actividad agonista de SSTR2 obtenidos en el ejemplo biológico 1 y los resultados de la toxicidad obtenidos en el ejemplo biológico 3, se observó que los presentes compuestos tienen una excelente divergencia entre actividad y toxicidad.

25 Ejemplo biológico 4:

Prueba de estabilidad en microsomas hepáticos humanos

30 [Procedimientos]

A un vaso de reacción calentado a 37 °C en un baño de agua, se le añadieron 0,392 ml de tampón fosfato (0,1 mol/l, pH 7,4) que contenía microsomas hepáticos humanos (1 mg/ml, Xenotech) y se añadió cofactor de NADPH (1,3 mmol/l de NADPH+, BD-Biosciences) y se preincubó durante 5 minutos. Se añadió a la misma una solución de acetronitrilo al 50 % (0,008 ml) que contenía 0,05 mmol/l de un compuesto de ensayo para iniciar la reacción enzimática (concentración final del compuesto de ensayo: 0,001 mmol/l). Inmediatamente después de iniciar la reacción y 60 minutos después, se recogieron, respectivamente, 0,050 ml de la solución de reacción, que se añadió inmediatamente a una solución de acetronitrilo (0,2 ml) que contenía un patrón interno (45 nmol/l, 1-[3-(3,5-dimetilfenil)-4-quinolinil]-4-piperidinamina) para terminar la reacción enzimática.

40 La tasa residual (%), que es indicativa de la estabilidad del compuesto de ensayo, se calculó usando la relación de áreas máximas entre el compuesto de ensayo y la sustancia interna, determinada mediante análisis CL/EM/EM (TSQ Quantum Discovery MAX, Thermo) de la muestra preparada mediante los procedimientos anteriores, seguido de filtración y la ecuación: $\{[\text{velocidad residual (\%)}] = [\text{área máxima de un compuesto de ensayo en una muestra a los 60 minutos después de iniciarse la reacción} / \text{área máxima del patrón interno}] / [\text{área máxima del compuesto de ensayo en la muestra inmediatamente después de iniciarse la reacción} / \text{área máxima del patrón interno}] \times 100\}$.

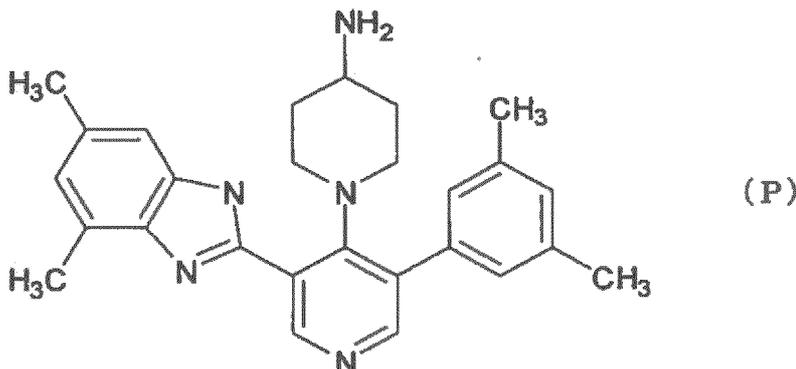
[Resultados]

50 Los presentes compuestos fueron estables en la prueba de estabilidad en microsomas hepáticos humanos. Los compuestos y las tasas residuales se correlacionaron del siguiente modo.

Compuesto producido en el ejemplo 1: 94,6 (%)
 Compuesto producido en el ejemplo 2: 88,0 (%)
 55 Compuesto producido en el ejemplo 2(1): 100,0 (%)
 Compuesto producido en el ejemplo 2(2): 100,0 (%)
 Compuesto producido en el ejemplo 2(3): 96,4 (%)
 Compuesto producido en el ejemplo 2(4): 94,0 (%)
 Compuesto producido en el ejemplo 2(5): 53,1 (%)
 60 Compuesto producido en el ejemplo 3: 85,2 (%)
 Compuesto producido en el ejemplo 3(1): 50,3 (%)
 Compuesto producido en el ejemplo 3(2): 48,4 (%)
 Compuesto producido en el ejemplo 4: 100,0 (%)
 Compuesto producido en el ejemplo 4(1): 49,9 (%)
 65 Compuesto producido en el ejemplo 5: 79,7 (%)
 Compuesto producido en el ejemplo 5(1): 57,6 (%)

- 5
 Compuesto producido en el ejemplo 5(2): 80,3 (%)
 Compuesto producido en el ejemplo 5(3): 67,7 (%)
 Compuesto producido en el ejemplo 5(4): 74,9 (%)
 Compuesto producido en el ejemplo 5(5): 88,6 (%)
 Compuesto producido en el ejemplo 5(6): 83,9 (%)
 Compuesto producido en el ejemplo 6: 89,9 (%)
 Compuesto producido en el ejemplo 7: 100,0 (%)
 Compuesto producido en el ejemplo 7(1): 92,9 (%)

10 De acuerdo con el presente sistema de evaluación, el compuesto representado por la siguiente fórmula (P):



15 desvelado en el ejemplo 21(1) de la solicitud de patente internacional n.º PCT/JP2013/068084 tiene una tasa residual del 1,2 %.

Ejemplo de formulación 1:

20 Comprimidos que contienen 5 mg de 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina

Los siguientes componentes se mezclaron y se comprimieron como comprimidos de acuerdo con métodos estándar para obtener 10.000 comprimidos que contenían cada uno 5 mg del principio activo.

- 25
 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina: 50 g
 Carboximetilcelulosa cálcica (agente disgregante): 20 g
 Estearato de magnesio (lubricante): 10 g
 Celulosa microcristalina: 920 g

Ejemplo de formulación 2:

30 Inyecciones que contienen 20 mg de 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina

Los componentes siguientes se mezclaron de acuerdo con el método estándar y la solución se esterilizó después de acuerdo con el método estándar, se dividió en ampollas alícuotas de 5 ml y se liofilizaron de acuerdo con el método estándar para obtener 10.000 ampollas cada una de las cuales contenía 20 mg del principio activo.

- 40
 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina: 200 g
 Manitol: 20 g
 Agua destilada: 50 l

[Aplicabilidad industrial]

45 El presente compuesto tiene fuerte actividad agonista para un receptor de somatostatina, particularmente para el receptor de somatostatina subtipo 2 y por lo tanto es útil como un agente profiláctico y/o terapéutico para distintas enfermedades en las que la somatostatina *per se* o una hormona modulada por somatostatina está implicada, en particular la acromegalia y los síntomas gastrointestinales que acompañan a la obstrucción gastrointestinal.

LISTADO DE SECUENCIAS

50 <110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> NUEVOS COMPUESTOS QUE TIENEN ACTIVIDAD AGONISTA DE SSTR2 Y USO FARMACÉUTICO DE LOS MISMOS

ES 2 716 151 T3

<130> P14-125

<150> JP 2013-2050027
<151> 30/09/2013

5 <150> JP 2013-268902
<151> 26/12/2013

<160> 2

10 <170> PatentIn Ver. 3.5.1

<210> 1
<211> 34
15 <212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
20 <223> Cebador directo hSSTR2_F1_XhoI

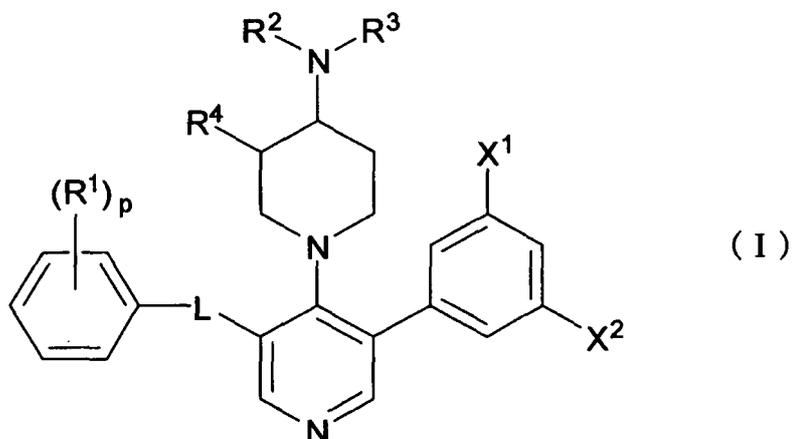
<400> 1
cacctcgag gacatggcgg atgagccact caat 34

<210> 2
25 <211> 34
<212> ADN
<231> Cebador inverso hSSTR2_R1_EcoRI

<400> 2
30 ccttgaattc gatactggtt tggaggctc catt 34

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I):



5

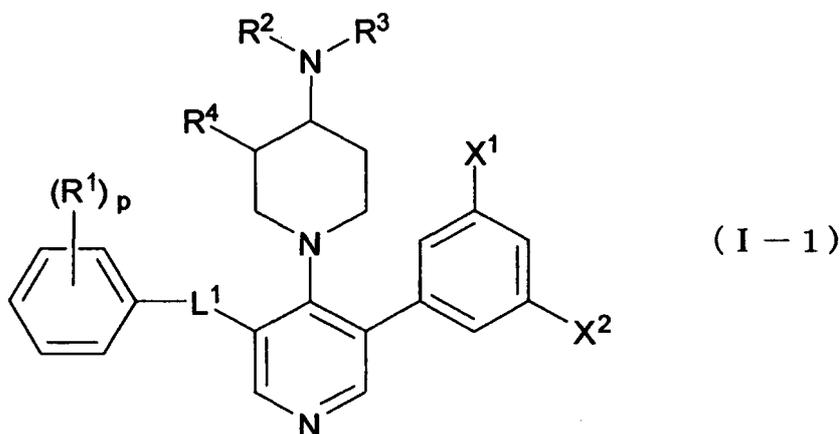
en la que R^1 representa (1) un átomo de halógeno, (2) un grupo ciano, (3) un alquilo C1-4, (4) un alcoxi C1-4 o (5) un cicloalquilo C3-8, en donde el alquilo C1-4, el alcoxi C1-4 y el cicloalquilo C3-8 pueden estar respectiva e independientemente sustituidos con de 1 a 3 átomos de halógeno y/o grupos ciano; p representa un número entero de 0 a 2; cuando p es 2, una pluralidad de R^1 pueden ser iguales o diferentes; R^2 y R^3 respectiva e independientemente representan un átomo de hidrógeno o un alquilo C1-4; R^4 representa un átomo de hidrógeno; o R^2 y R^4 junto con un átomo al que R^2 y R^4 están unidos pueden formar un heterociclo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros; L representa (1) un enlace, (2) $-CR^A=CR^B\rightarrow$ o (3) $-C(=O)-NR^D\rightarrow$ (en donde en cada grupo, la flecha indica el sitio de unión al anillo de piridina); R^A , R^B y R^D respectiva e independientemente representan un átomo de hidrógeno o un alquilo C1-4; X^1 y X^2 respectiva e independientemente representan un átomo de halógeno; una de sus sales, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

10

15

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula general (I-1):

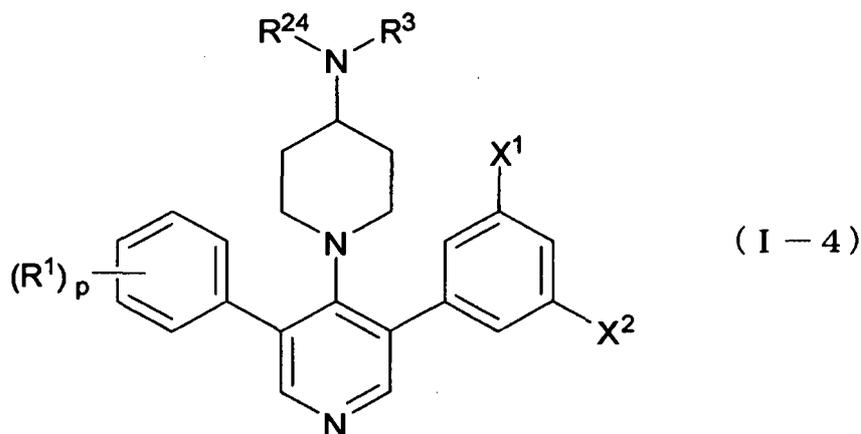
20



en la que L^1 representa (1) $-CR^A=CR^B\rightarrow$ o (2) $-C(=O)-NR^D\rightarrow$ (en donde en cada grupo, la flecha indica el sitio de unión al anillo de piridina); y otros símbolos tienen los mismos significados que se describen en la reivindicación 1, una de sus sales, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

25

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la fórmula general (I-4):



en la que R²⁴ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo C1-4; y otros símbolos tienen los mismos significados que se describen en la reivindicación 1, una de sus sales, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos siguientes:

- (1) N-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-piridinil]-3-clorobenzamida;
- (2) 1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[(E)-2-(3-clorofenil)vinil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (3) 3-[(E)-2-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]vinil]benzocarbonitrilo;
- (4) (4aS,8aS)-6-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(E)-2-(3-fluorofenil)vinil]-4-piridinil}octahidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina;
- (5) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (6) 3-[(E)-2-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}vinil]benzocarbonitrilo;
- (7) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-piridinil}-N-etil-4-piperidinamina;
- (8) 3-[(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-1-propen-2-il]benzocarbonitrilo;
- (9) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}-1-propen-2-il]benzocarbonitrilo;
- (10) N-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
- (11) 1-(4-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[(4aS,8aS)-octahidro-6H-pirido[3,4-b][1,4]oxazin-6-il]-3-piridinil}fenil)ciclopropanocarbonitrilo;
- (12) 1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (13) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (14) 1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (15) 1-[4-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]fenil]ciclopropanocarbonitrilo;
- (16) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (17) 1-(4-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}fenil)ciclopropanocarbonitrilo;
- (18) 2-[4-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]fenil]-2-metilpropanonitrilo;
- (19) 2-(4-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}fenil)-2-metilpropanonitrilo;
- (20) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-N-etil-4-piperidinamina y
- (21) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridinil}-N-etil-4-piperidinamina,

una de sus sales, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos siguientes:

- (1) N-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-piridinil]-3-clorobenzamida;
- (2) 1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[(E)-2-(3-clorofenil)vinil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (3) 3-[(E)-2-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]vinil]benzocarbonitrilo;
- (4) (4aS,8aS)-6-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(E)-2-(3-fluorofenil)vinil]-4-piridinil}octahidro-1H-pirido[3,4-b][1,4]oxazina;
- (5) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (6) 3-[(E)-2-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}vinil]benzocarbonitrilo;
- (7) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[(1E)-2-(3-fluorofenil)-1-propen-1-il]-4-piridinil}-N-etil-4-piperidinamina;
- (8) 3-[(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-1-propen-2-il]benzocarbonitrilo;
- (9) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}-1-propen-2-il]benzocarbonitrilo y
- (10) N-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida,

una de sus sales, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos siguientes:

- 5 (1) 1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (2) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (3) 1-{3-(3-cloro-5-fluorofenil)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- (4) 1-{4-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]fenil}ciclopropanocarbonitrilo;
- (5) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridinil}-4-piperidinamina;
- 10 (6) 1-(4-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}fenil)ciclopropanocarbonitrilo;
- (7) 2-{4-[4-(4-amino-1-piperidinil)-5-(3,5-diclorofenil)-3-piridinil]fenil}-2-metilpropanonitrilo;
- (8) 2-(4-{5-(3,5-diclorofenil)-4-[4-(etilamino)-1-piperidinil]-3-piridinil}fenil)-2-metilpropanonitrilo;
- (9) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piridinil}-N-etil-4-piperidinamina y
- (10) 1-{3-(3,5-diclorofenil)-5-[4-(difluorometoxi)fenil]-4-piridinil}-N-etil-4-piperidinamina,

15 una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos o uno de los anteriores.

7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una de sus sales, uno de sus N-óxidos o uno de sus solvatos o uno de los anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que es un agente profiláctico y/o terapéutico para una enfermedad relacionada con la somatostatina.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la enfermedad relacionada con la somatostatina es acromegalia o un síntoma gastrointestinal que acompaña a la obstrucción gastrointestinal.

25 10. Un medicamento que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo en combinación con al menos un fármaco seleccionado entre el grupo que consiste en pegvisomant, bromocriptina y cabergolina.

30 11. Un medicamento que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo en combinación con al menos un fármaco seleccionado entre el grupo que consiste en proclorperazina, levomepromazina, risperidona, metoclopramida, domperidona, difenhidramina, clorfeniramina, dimenhidrinato, prometazina, dipofilina, famotidina, cimetidina, escopolamina, tropisetron, granisetron, ondansetron, azasetron, ramosetron, indisetron, palonosetron, cisaprida, mosaprida, dexametasona, betametasona, prednisolona, olanzapina, quetiapina, perospirona, metilnaltrexona y morfina.

40 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método de profilaxis y/o terapia de una enfermedad relacionada con la somatostatina, comprendiendo dicho método administrar a un mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal del mismo, un N-óxido del mismo o un solvato del mismo para su uso en un método de profilaxis y/o terapia de una enfermedad relacionada con la somatostatina.