Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENCIONES
CASILLERO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-8757

54. **TITULO** "NUEVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA UN PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN".

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/415, 31/16

71. **SOLICITANTE** SANOFI-SYNTHELABO

DOMICILIO PARIS, FRANCIA.

74. **APODERADO** JOSE ANTONIO MOREDA
T.P. 10.784
Código 231

10 FEB. 2000

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.**

05

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 8757

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00008757 00000000 Folios: 101
Fecha (AMD): 2000-02-10 14:59:39
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **SANOFI-SYNTHELABO** una sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Francia.

Cambio de nombre - (VER FOLIOS 363 a 383.)

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica): JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio: Francia

Departamento o Estado:

Dirección: 174 avenue de France 75013 Paris, Francia

Ciudad: Paris Télefóno 33 1 41.24 12 42

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio: Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad: Teléfono **326 42 70**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es): Philippe Jean Ducoux; Xavier Emonds-Alt; Patrick Gueule y Vincenzo Proietto.

Identificación: 272, rue des Eucalyptus, 34090 Montpellier; La Balajade; 34980 Combaillaux;

Dirección: 6, rue des Amandiers; 34820 Teyran; 1, Cour de Merle; 34680 Saint Georges d'Orques; france.

Ciudad: Teléfono 33 1 41 24 12 42

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: "NUEVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA UN PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN".

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ **TIPO DE PRIORIDAD** ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

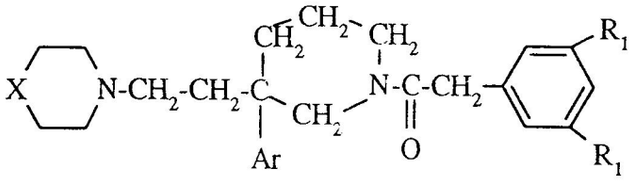
(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
FR	10-02-99	9901593
FR	07-04-99	9904429

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses **a partir de la fecha de la presente Solicitud**

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A 61 K 31/415, 31/16.

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a los compuestos de fórmula:



(I)

así como a sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos, que presentan una fuerte afinidad y una gran selectividad para los receptores NK_1 humanos de la Sustancia P.

La invención se refiere también a su procedimiento de preparación, los compuestos intermedios de fórmula (VII) útiles para la preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su utilización para la fabricación de medicamentos destinados a tratar toda clase de patología donde la Sustancia P y los receptores NK1 humanos estár implicados.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mensión de su protocolización ante la S.I.C. 19.670	☒
Recibo de la tasa respectiva **$608.000.oo**	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	X
Tarjeta archivo propietarios según formato	X
Tarjeta archivo temático según formato	X
Extracto para publicación según formato	X
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA **C.C**17.159.681 de Bogotá **T.P.** 10.784

2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 830117.000-

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00038757 00000000 Folios: 101
Fecha (AMD): 2000-02-10 14:59:39
Tramite : C02 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBI EFECTIVO DE CAJA . 00 - 6,275
FECHA . ENERO 22 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

CONCEPTO	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
CUENTA DE A. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-8	957351	20/01/2000	3,544,000.00

***** C O N C E P T O S *****

CANT.	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	00000 01 01 SOLICITUDES	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	660,000.00
		TOTAL .	$ 660,000.00

SON: SEISCIENTOS SESENTA MIL PESOS

RESPONSABLE . _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

   Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París –el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.

c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentaron las solicitudes cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 19.670. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

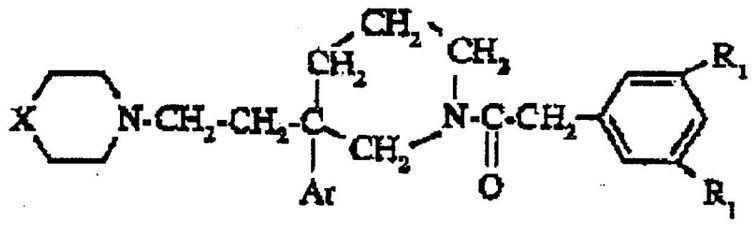


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
CODIGO 231

41933

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a los compuestos de fórmula:



(I)

así como a sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos, que presentan una fuerte afinidad y una gran selectividad para los receptores NK_1 humanos de la Sustancia P.

La invención se refiere también a su procedimiento de preparación, los compuestos intermedios de fórmula (VII) útiles para la preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su utilización para la fabricación de medicamentos destinados a tratar toda clase de patología donde la Sustancia P y los receptores NK1 humanos están implicados.

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de piperidina, un procedimiento para su preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen como principio activo.

Más particularmente, la presente invención se refiere a nuevos derivados de piperidina de uso terapéutico en los fenómenos patológicos que implican el sistema de taquiquininas, como por ejemplo de manera no limitativa: el dolor (L. Urban et al., TINS, 1994, 17, 432-438; L. Seguin et al., Pain, 1995, 61, 325-343; S. H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey), la alergia y la inflamación (S. H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey), los trastornos gastrointestinales (P. Holzer and U. Holzer-Petsche, Pharmacol. Ther., 1997, 73, 173-217 y 219-263), los trastornos respiratorios (J. Mizrahi et al., Pharmacology, 1982, 25, 39-50; C. Advenier et al., Eur. Respir. J., 1997, 10, 1892-1906; C. Advenier X. Emonds-Alt, Pulmónary Pharmacol., 1996, 9, 329-333), los trastornos urinarios (S. H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey; C. A. Maggi, Progress in Neurobiology, 1995, 45, 1-98), los trastornos neurológicos, los trastornos neuropsiquiátricos (C. A. Maggi et al., J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93; M. Otsuka and K. Yoshioka, Physiol. Rev. 1993, 73, 229-308).

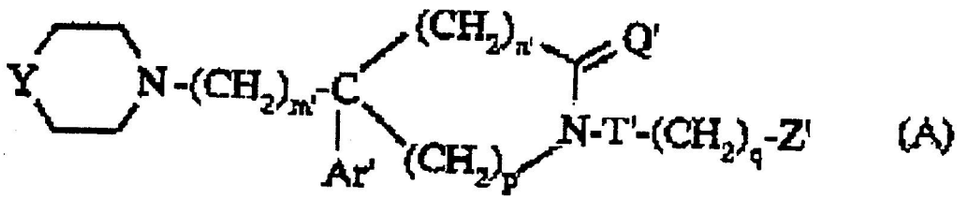
En los últimos años se han efectuado numerosos trabajos

de investigación sobre las taquiquininas y sus receptores. Las taquiquininas son distribuidas a la vez en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico. Los receptores de las taquiquininas han sido reconocidos y son clasificados en tres tipos: NK_1, NK_2, NK_3. La sustancia P (SP) es el ligando endógeno de los receptores NK_1, la neuroquinina A (NK_A), el de los receptores NK_2 y la neuroquinina B (NK_B), el de los receptores NK_3.

Los receptores NK_1, NK_2, NK_3 han sido comprobados en diferentes especies.

Una revista de C. A. Maggi et al. (J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93) y una revista de D. Regoli et al. (Pharmacol, Rev., 1994, 46, 551-599) hacen referencia a los receptores de las taquiquininas y sus antagonistas y exponen los estudios farmacológicos y las aplicaciones en terapéutica humana.

Numerosas patentes o solicitudes de patentes describen compuestos activos sobre los receptores de taquiquininas. Así, la solicitud de patente europea 0 512 901 se refiere a los compuestos de fórmula:

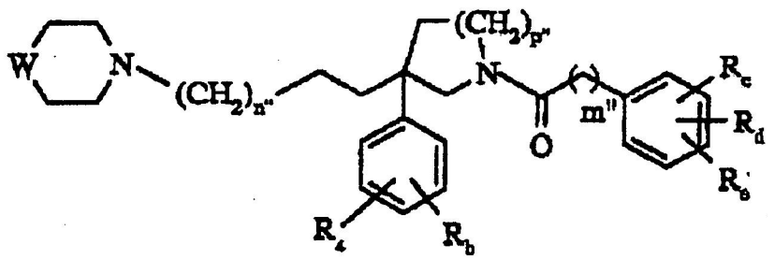


(A)

en la cual en particular:

- Q' representa un átomo de oxígeno o dos átomos de hidrógeno,
- T' = -C(O)- ó $-CH_2-$, y
- Y, Ar', Z', m', n', p' y q tienen diferentes valores.

La solicitud de patente EP-0- 714 891 se refiere a los compuestos de fórmula:



(B)

en la cual

- p´´ es 1, 2 ó 3;
- m´´ y n´´ son independientemente 0 a 6;
- W, R_a, R_b, R_c, R_d y R_e tienen diferentes valores.

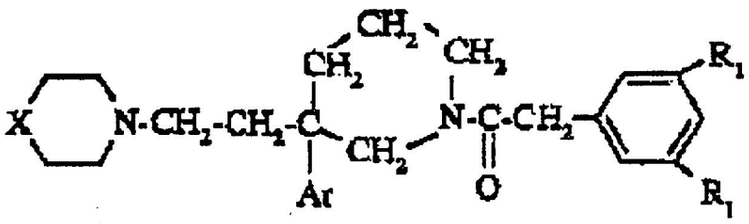
Ahora se han encontrado nuevos compuestos que presentan una muy fuerte afinidad y una gran selectividad para los receptores NK_1 humanos de la sustancia P y que son antagonistas de dichos receptores.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan una buena biodisponibilidad cuando son administrados por vía oral.

Estos compuestos pueden ser utilizados para la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento de cualquier patología donde la sustancia P y los receptores NK_1 están implicados,

sobre todo en el tratamiento de las patologías de los sistemas respiratorio, gastrointestinal, urinario, inmunitario, cardiovascular, nervioso central, así como en el tratamiento del dolor, de la migraña, de las inflamaciones, de las náuseas y de los vómitos, de las enfermedades de la piel.

Así, de acuerdo con uno de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto compuestos de fórmula:



(I)

en la cual:

- Ar representa un fenilo monosustituido o disustituido por un átomo de halógeno; un (C_1-C_3) alquilo;

- X representa un grupo R_2-N; un grupo R_2-CH:
- R_1 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un (C_1-C_3)alquilo o un trifluorometilo;
- R_2 representa un grupo -$CR_3R_4CONR_5R_6$;
- R_3 y R_4 representan el mismo radical elegido entre un metilo, un etilo, un n-propilo o un n-butilo;
- o bien R_3 y R_4 juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados constituyen un (C_3-C_6)cicloalquilo;
- R_5 y R_6 representan cada uno independientemente un hidrógeno; un (C_1-C_3)alquilo;

- o bien R_5 y R_6 juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados constituyen un radical heterocíclico elegido entre el acetidin-1-ilo, el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo, el tiomorfolin-4-ilo o el perhidroacepin-1-ilo; así como sus sales eventuales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

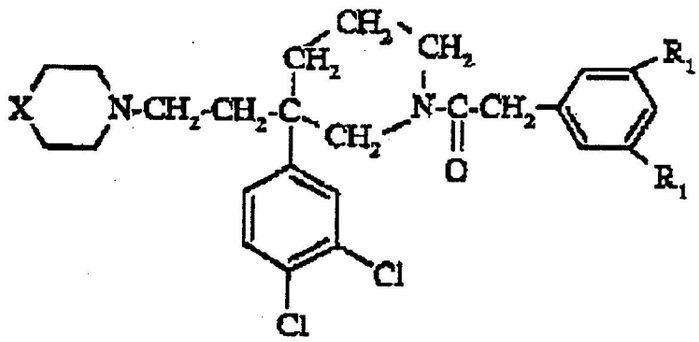
Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención comprenden tanto los isómeros ópticamente puros como sus mezclas en cualquier proporción.

Pueden formarse sales de los compuestos de fórmula (I). Estas sales comprenden tanto aquéllas con ácidos minerales u orgánicos que permiten una separación o una cristalización conveniente de los compuestos de fórmula (I), tales como el ácido pícrico o el ácido oxálico o un ácido ópticamente activo, por ejemplo un ácido mandélico o canfosulfónico, como las que forman sales farmacéuticamente aceptables, tales como el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfato, el hidrogenosulfato, el dihidrogenofosfato, el metansulfonato, el metilsulfato, el oxalato, el maleato, el fumarato, el succinato, el naftalen-2-sulfonato, el gluconato, el citrato, el bencensulfonato, el paratoluensulfonato.

Por halógeno, se entiende un átomo de cloro, de bromo, de flúor o de yodo.

En la presente descripción, los grupos alquilos son rectos o ramificados.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula:



(Ia)

en la cual X y R_1 son tal como se han definido para un compuesto de fórmula (I), así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual Ar representa un 3,4-diclorofenilo o un 3,4-dimetilfenilo.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual los sustituyentes R_1 representan un átomo de cloro, un metilo, un etilo o un trifluorometilo.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual X representa un grupo R_2-N en el cual R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$.

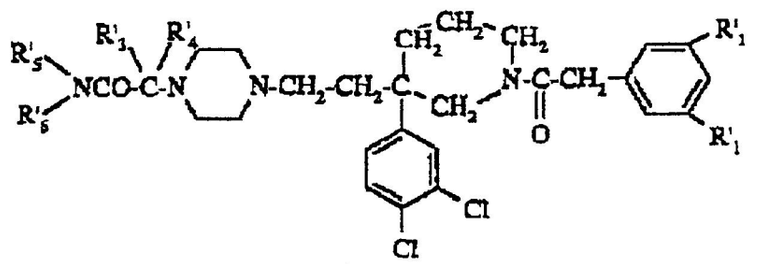
Particularmente, se prefieren los compuestos en los cuales R_3 y R_4 representan cada uno un metilo o bien junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un

ciclohexilo. Particularmente, se prefieren también los compuestos en los cuales R_5 y R_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual X representa un grupo R_2-CH en el cual R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$.

Particularmente, se prefieren los compuestos en los cuales R_3 y R_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclopropilo o un ciclohexilo. Particularmente, se prefieren también los compuestos en los cuales R_5 y R_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula:



(I')

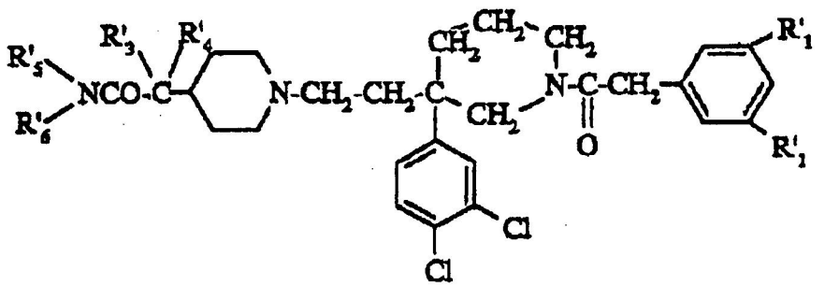
en la cual:

- R'_1 representa un átomo de cloro, un metilo, un etilo o un trifluorometilo;
- R'_3 y R'_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo;

- R'_5 y R'_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula:



(I')

en la cual:

- R'_1 representa un átomo de cloro, un metilo, un etilo o un trifluorometilo;
- R'_3 y R'_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo o un ciclopropilo;
- R'_5 y R'_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I), (I´), (I´´) bajo forma ópticamente pura.

Se prefieren en particular los siguientes compuestos:

- la 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil]piperidina,

isómero (-);

- la 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil]piperidina, isómero (-);

- la 3-[2-[4-(1-N,N-dimetilcarbamoil-1-metiletil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil] piperidina, isómero (-);

- la 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil]piperidina, isómero (-);

- la 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-[3,5-bis(trifluorometilfenil]acetil] piperidina, isómero (+);

- la 3-[2-[4-(1-carbamoilciclohexil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil]piperidina, isómero (-);

- la 3-[2-[4-(1-carbamoilciclohexil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil]piperidina, isómero (-);

- la 3-[2-[4-(1-carbamoilciclohexil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil]piperidina, isómero (-);

- la 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil]piperidina, isómero (+);

- la 3-[2-[4-(1-N,N-dimetilcarbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil]piperidina, isómero (+);
- la 3-[2-[4-(1-carbamoilciclohexil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil]piperidina, isómero (+);
- la 3-[2-[4-(1-carbamoilciclohexil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil]acetil]piperidina, isómero (+);
- la 3-[2-[4-(1-carbamoilciclohexil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil]acetil]piperidina, isómero (+);
- la 3-[2-[4-(1-N,N-dimetilcarbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil]piperidina, isómero (-);
- la 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dietilfenil)acetil]piperidina, isómero (-);
- la 3-[2-[4-(1-carbamoilciclopropil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil]piperidina, isómero (-);
- la 3-[2-[4-(1-carbamoilciclopropil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil]acetil]piperidina, isómero (+);
- la 3-[2-[4-(1-carbamoilciclopropil)piperidin-1-il]etil]-3-

(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil]piperidina, isómero (+);

- la 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dietilfenil)acetil]piperidina, isómero (-);

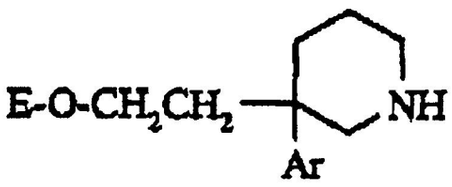
- la 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-dimetilfenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil]piperidina;

- la 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-dimetilfenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil]piperidina;

así como sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos.

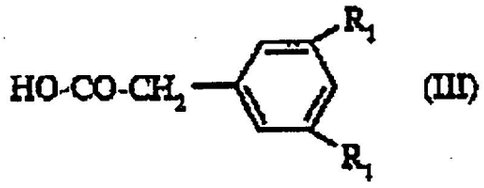
De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), de sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos, caracterizado porque:

1a) se trata un compuesto de fórmula:



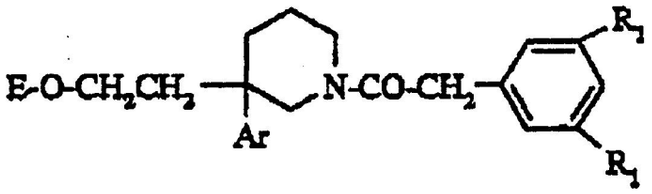
(II)

en la cual Ar es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) y E representa el hidrógeno o un grupo O-protector, con un derivado funcional de un ácido de fórmula:



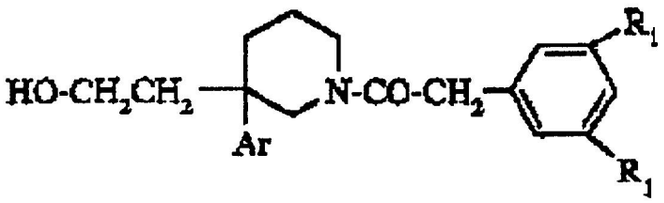
(III)

en la cual R_1 es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I), para obtener un compuesto de fórmula:



(IV) ;

2a) eventualmente, cuando E representa un grupo protector, se lo elimina por acción de un ácido o de una base, para obtener el alcohol de fórmula:

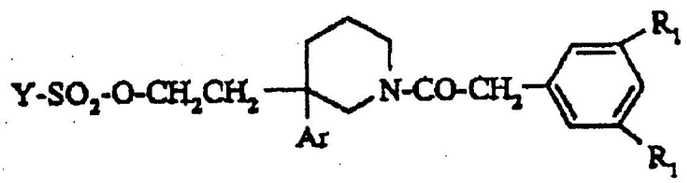


(IV, E = H) ;

3a) se trata el alcohol obtenido en la etapa 1a) o en la etapa 2a) de fórmula (IV, E = H) con un compuesto de fórmula:

$$Y\text{-}SO_2\text{-}Cl \quad (V)$$

en la cual Y representa un grupo metilo, fenilo, tolilo, trifluorometilo, para obtener un compuesto de fórmula:



(VI) ;

4a) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula:



(VII)

en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I);

5a) y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

Cuando E representa un grupo O-protector, éste se elige entre los grupos O-protectores clásicos muy conocidos por el especialista, tales como, por ejemplo, el tetrahidropiran-2-ilo, el benzoílo o un (C_1-C_4)alquilcarbonilo.

En la etapa 1a), como derivado funcional del ácido (III), se utiliza el ácido mismo, o bien uno de los derivados funcionales que reaccionan con las aminas, por ejemplo un anhídrido, un anhídrido mixto, el cloruro de ácido, o un éster activado, como el éster de paranitrofenilo.

Cuando se aplica el ácido de fórmula (III) mismo, se opera en presencia de un agente de acoplamiento utilizado en química peptídica tal como el 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida o el

hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfonio en presencia de una base tal como la trietilamina o la N,N-diisopropiletilamina, en un solvente inerte tal como el diclorometano o la N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Cuando se utiliza un cloruro de ácido, la reacción se efectúa en un solvente inerte tal como el diclorometano o el benceno, en presencia de una base tal como la trietilamina o la N-metilmorfolina y a una temperatura comprendida entre -60°C y la temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (IV) así obtenido es desprotegido eventualmente en la etapa 2a) según métodos conocidos por el especialista. Por ejemplo, cuando E representa un grupo tetrahidropiran-2-ilo, la desprotección se efectúa por hidrólisis ácida utilizando el ácido clorhídrico en un solvente tal como el éter, el metanol o la mezcla de estos solventes, o utilizando el *p*-toluensulfonato de piridinio en un solvente tal como el metanol o incluso utilizando una resina Amberlyst® en un solvente tal como el metanol. La reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente. Cuando E representa un grupo benzoílo o un grupo (C_1-C_4) alquilcarbonilo, la desprotección se efectúa por hidrólisis en medio alcalino utilizando por ejemplo un hidróxido de metal alcalino tal como el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio o el hidróxido

de litio, en un solvente inerte tal como el agua, el metanol, el etanol, el dioxano o una mezcla de estos solventes, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente.

En la etapa 3a), la reacción del alcohol de fórmula (IV, E = H) con un cloruro de sulfonilo de fórmula (V) se efectúa en presencia de una base tal como la trietilamina, la piridina, la N,N-diisopropiletilamina o la N-metilmorfolina, en un solvente inerte tal como el diclorometano, el benceno o el tolueno, a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura de reflujo del solvente.

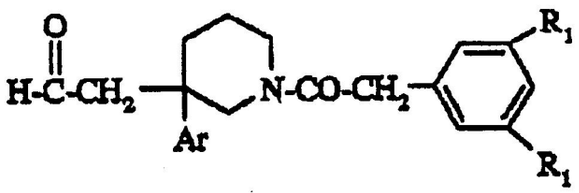
El compuesto de fórmula (VI) así obtenido es puesto en reacción en la etapa 4a), con un compuesto de fórmula (VII). La reacción se efectúa en un solvente inerte tal como la N,N-dimetilformamida, el acetonitrilo, el cloruro de metileno, el tolueno o el isopropanol y en presencia o en ausencia de una base. Cuando se utiliza una base, ésta es elegida entre las bases orgánicas tales como la trietilamina, la N,N-diisopropiletilamina o la N-metilmorfolina o entre los carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino tales como el carbonato de potasio, el carbonato de sodio o el bicarbonato de sodio. En ausencia de base, la reacción se efectúa utilizando un exceso del compuesto de fórmula (VII) y en presencia de un yoduro de metal alcalino tal como el yoduro de potasio o el yoduro de sodio. La reacción se efectúa a una

temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100°C.

De acuerdo con una variante del procedimiento:

1b) se procede como en la etapa 1a) y eventualmente a la etapa 2a);

2b) se oxida el compuesto de fórmula (IV, E = H) así obtenido para preparar un compuesto de fórmula:



(VIII);

3b) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (VII) tal como se definió precedentemente, en presencia de un ácido, luego se reduce la sal de iminio formada intermediariamente por medio de un agente reductor;

4b) y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

De acuerdo con otra variante del procedimiento, en la etapa 2b) se somete el alcohol de fórmula (IV, E = H) a una oxidación para obtener un aldehído de fórmula (VIII). La reacción de oxidación se efectúa utilizando por ejemplo el cloruro de oxalilo, el dimetilsulfóxido y la trietilamina en un solvente tal como el diclorometano y a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura ambiente.

Luego, en la etapa 3b), se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un aldehído de fórmula (VIII) en presencia

de un ácido tal como el ácido acético, en un solvente inerte tal como el metanol o el diclorometano, para formar *in-situ* una imina intermediaria que es reducida químicamente utilizando por ejemplo el cianoborohidruro de sodio o el triacetoxiborohidruro de sodio, o catalíticamente utilizando el hidrógeno y un catalizador como el paladio sobre carbón o el níquel de Raney®.

Se obtienen finalmente los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención.

Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos son aislados bajo forma de base libre o de sal, según las técnicas clásicas.

Cuando los compuestos de fórmula (I) son obtenidos bajo forma de base libre, la salificación se efectúa por tratamiento con el ácido elegido en un solvente orgánico. Por tratamiento de la base libre, disuelta por ejemplo en un éter tal como el éter dietílico o en un alcohol tal como el propan-2-ol o en la acetona o en el diclorometano, o en el acetato de etilo con una solución del ácido elegido en uno de los solventes mencionados, se obtiene la sal correspondiente que es aislada según las técnicas clásicas.

Así, se prepara por ejemplo el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfato, el hidrogenosulfato, el dihidrogeno fosfato, el metansulfonato, el metilsulfato, el oxalato, el maleato, el succinato, el fumarato, el naftalen-2-sulfonato, el bencensulfonato, el paratoluensulfonato, el gluconato.

Al final de la reacción, los compuestos de fórmula (I)

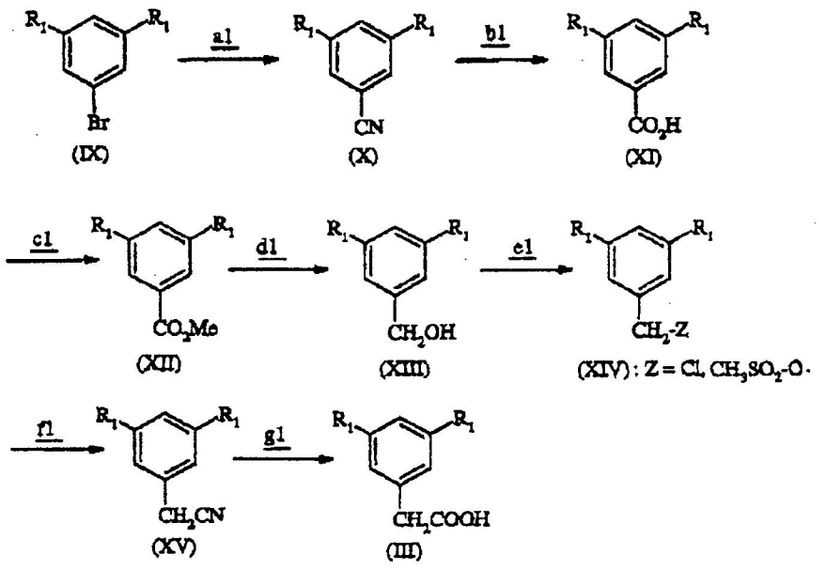
pueden ser aislados bajo forma de una de sus sales, por ejemplo el clorhidrato o el oxalato; en este caso, si es necesario, la base libre puede ser preparada por neutralización de dicha sal con una base mineral u orgánica, tal como el hidróxido de sodio o la trietilamina o con un carbonato o bicarbonato alcalino, tal como el carbonato o bicarbonato de sodio o de potasio.

Los compuestos de fórmula (II) se preparan por métodos conocidos, en particular los descriptos en las solicitudes EP-A-0 512 901, EP-A-0 591 040 o EP-A-0 714 891.

Los compuestos de fórmula (III) son comerciales o están preparados según métodos conocidos.

Así por ejemplo, se preparan los compuestos de fórmula (III) según el ESQUEMA 1 que sigue.

ESQUEMA 1



Las etapas a1 y b1 del ESQUEMA 1 son realizadas de acuerdo a los métodos descriptos en J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 3280-3282.

En la etapa c1 se prepara un éster de fórmula (XII) a partir de un ácido de fórmula (XI) según los métodos conocidos por el especialista.

El éster (XII) así obtenido es reducido en la etapa d1 en alcohol de fórmula (XIII) según los métodos conocidos por el especialista.

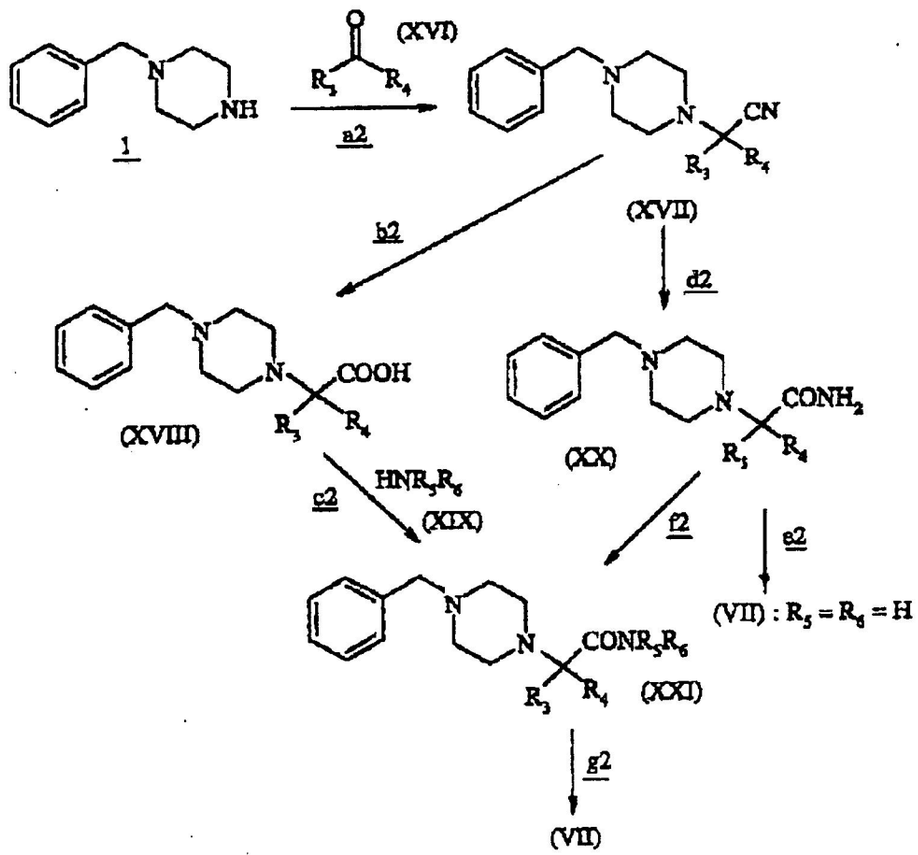
Las etapas e1 y f1 se encuentran realizadas de acuerdo con los métodos que se describen en J. Med. Chem., 1973, 16, 684-687.

Los derivados fenilacetonitrilo de fórmula (XV) así obtenidos son hidrolizados en la etapa g1 en compuestos de fórmula (III) según los métodos descriptos en J. Org. Chem., 1968, 33, 4288 o en EP-A-0 714 891.

Los derivados bromados de fórmula (IX) son conocidos o preparados según métodos conocidos, tales como los descriptos en J. Org. Chem., 1971, 36(1), 193-196, o en J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 3280-3282.

Los compuestos de fórmula (VII) en la cual X representa un grupo R_2-N n el cual R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$ se preparan según el ESQUEMA 2 que sigue:

ESQUEMA 2



En la etapa a2 del ESQUEMA 2, se hace reaccionar el compuesto 1 con una cetona de fórmula (XVI), en presencia de 2-hidroxiisobutinitrilo, según el método descripto en Eur. J. Med. Chem., 1990, 25, 609-615.

El derivado nitrilo de fórmula (XVII) así obtenido es hidrolizado en la etapa b2 según los métodos conocidos por el especialista para producir un derivado ácido de fórmula (XVIII).

El ácido (XVIII) es puesto en reacción en la etapa c2 con una amina de fórmula (XIX) según los métodos clásicos de acoplamiento peptídico para producir el derivado (XXI).

Alternativamente, se hidroliza, en la etapa d2, el derivado nitrilo de fórmula (XVII) según los métodos conocidos para obtener el derivado carboxamida de fórmula (XX), que es desprotegido eventualmente en la etapa e2, según los métodos clásicos, para obtener el compuesto (VII) en el cual $R_5 = R_6 = H$.

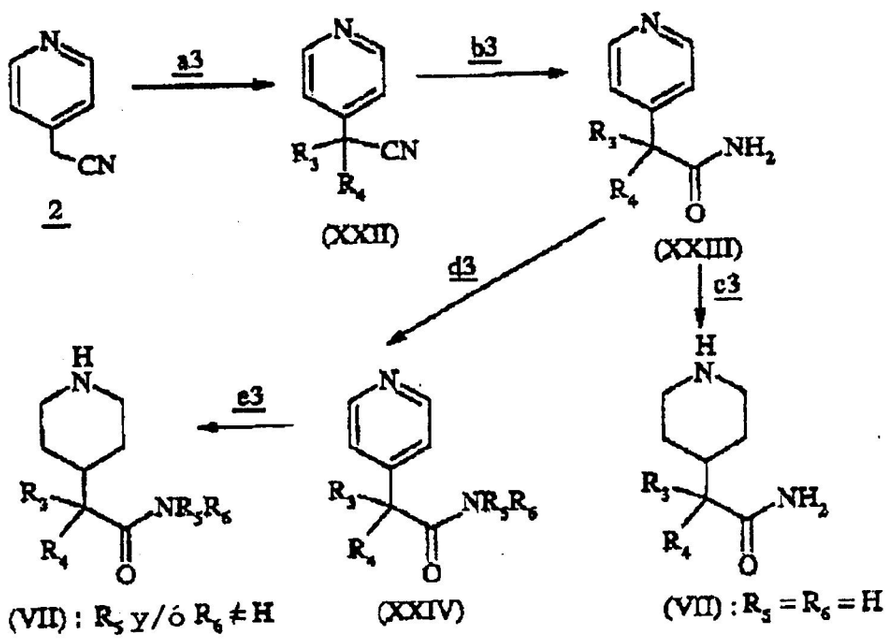
En la etapa f2, por reacción del compuesto de fórmula (XX), en presencia de una base fuerte, respectivamente, con un halogenuro de (C_1-C_3)alquilo, o sucesivamente con dos halogenuros de (C_1-C_3)alquilo, o con dos halogenuros de (C_1-C_3)alquilo, o con un dihalogenuro de fórmula $Hal-R_5-R_6-Hal$, según los métodos clásicos de alquilación, se prepara un compuesto de fórmula (XXI) en la cual respectivamente R_5 representa un (C_1-C_3)alquilo y $R_6 = H$, o R_5 y R_6 representan cada uno independientemente un (C_1-C_3)alquilo, o R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados constituyen un heterociclo.

El compuesto (XXI) así obtenido está desprotegido en la etapa g2, según los métodos conocidos, para producir el compuesto (VII) esperado.

Los compuestos de fórmula (VII) en la cual X representa un grupo R_2-CH en el cual R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$

se preparan según el ESQUEMA 3 que sigue.

ESQUEMA 3



En la etapa a3 del ESQUEMA 3, la reacción del compuesto 2, en presencia de una base fuerte tal como el hidruro de sodio o el amiduro de sodio, con respectivamente un halogenuro de (C_1-C_4)alquilo lineal, o con un dihalogenuro de fórmula Hal(CH2)m-Hal en la cual m= 2 a 5 y Hal representa un átomo de halógeno, en un solvente inerte tal como la N,N-dimetilformamida o el diclorometano y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente, según los

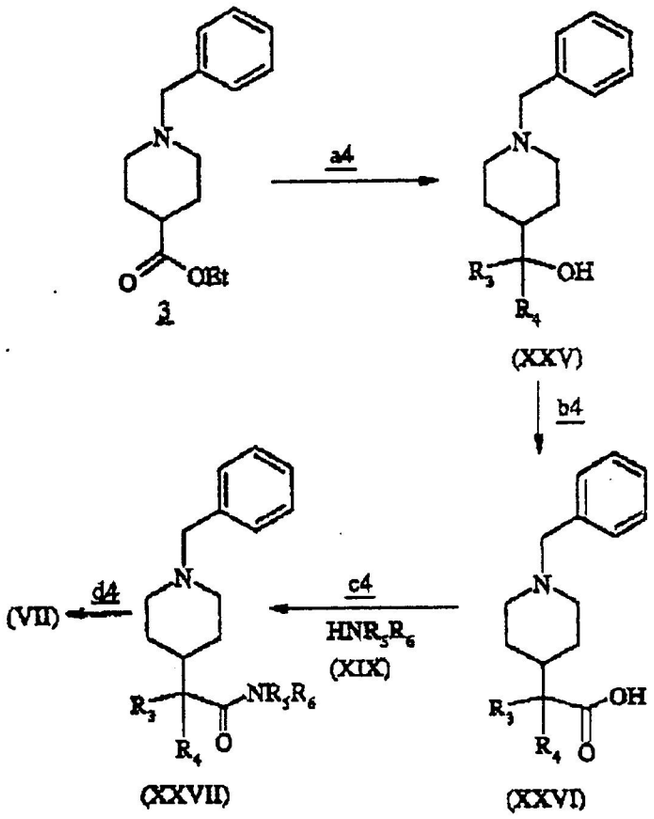
métodos clásicos de alquilación, permite obtener el compuesto de fórmula (XXII) en la cual, respectivamente, R_3 y R_4 representan cada uno un (C_1-C_4)alquilo lineal o, junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, constituyen un (C_3-C_6)cicloalquilo.

El derivado nitrilo (XXII) así obtenido es hidrolizado en la etapa b3 según los métodos conocidos por el especialista para producir el derivado carboxamida (XXIII). Eventualmente, en la etapa c3, se hidrogena, en presencia de un catalizador tal como el óxido de platino, el ciclo piridina según los métodos clásicos, para obtener un compuesto de fórmula (VII) en la cual R_5 y R_6 = H.

En la etapa d5, por reacción de alquilación, según los métodos clásicos precedentemente descriptos, del compuesto de fórmula (XXIII), luego reducción, por hidrogenación catalítica clásica, del compuesto (XXIV) así obtenido, se obtiene un compuesto de fórmula (VII) en la cual R_5 y/o $R_6 \neq$ H.

También pueden obtenerse los compuestos de fórmula (VII) en la cual X representa un grupo
$-CH-CR_3R_4CONR_5R_6$ según el ESQUEMA 4 que sigue.

ESQUEMA 4



En la etapa a4 del ESQUEMA 4, la reacción del compuesto 3 con un derivado organolítico u organomagnésico apropiado tal como, por ejemplo, el metillitio, el cloruro de etilmagnesio, el cloruro de propilmagnesio o el pentano-1,5-di(magnesio cloruro), según los métodos descriptos en EP-A-0 625 509, permite obtener el alcohol de fórmula (XXV).

El alcohol (XXV) así obtenido es oxidado en la etapa b4 en ácido de fórmula (XXVI) según el método descripto en

Helvetica Chimica Acta, 1972, 55(7), 2439.

El ácido (XXVI) es puesto en reacción en la etapa c4 con una amina de fórmula (XIX) según los métodos clásicos del acoplamiento peptídico para producir el compuesto (XXVII).

El compuesto (XXVII) es desprotegido en la etapa d4, según los métodos conocidos, para producir el compuesto (VII) esperado.

El compuesto 3 se prepara por reacción del isonipecotato de etilo con bromuro de bencilo, en presencia de una base, según los métodos clásicos de alquilación.

Los compuestos de fórmula (VII) son nuevos y forman parte de la invención.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto un compuesto de fórmula:



(VII)

en la cual:

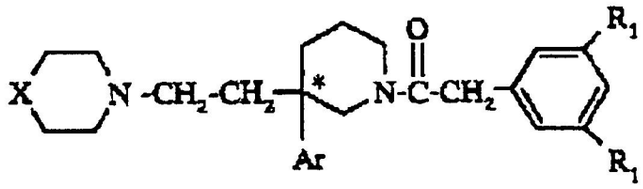
- X representa un grupo R_2-N; un grupo R_2-CH;
- R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$;
- R_3 y R_4 representan el mismo radical elegido entre un metilo, un etilo, un n-propilo o un n-butilo;
- o bien R_3 y R_4 junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, constituyen un (C_3-C_6)cicloalquilo;
- R_5 y R_6 representan cada uno independientemente un hidrógeno;

un (C_1-C_3)alquilo;

- o bien R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, constituyen un radical heterocíclico elegido entre el acetidin-1-ilo, el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo, el tiomorfolin-4-ilo o el perhidroacepin-1-ilo;

y sus sales con ácidos minerales u orgánicos.

La resolución de las mezclas racémicas de los compuestos de fórmula (I) permite aislar los enantiómeros de fórmula



(I*)

en la cual:

- "*" significa que el átomo de carbono así marcado tiene la configuración absoluta (S) o (R) determinada;
- X, Ar y R_1 son tal como fueron definidos para un compuesto de fórmula (I);

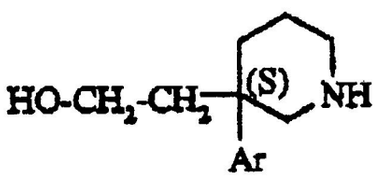
así como sus sales eventuales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

Sin embargo es preferible efectuar el desdoblamiento de las mezclas racémicas a partir del compuesto intermediario de fórmula (II, E = H) útil para la preparación del compuesto de fórmula (I) tal como se describe en las solicitudes de patente; EP-A-0512901, EP-A-0612716 y EP-A-0591040.

De acuerdo a otro de sus aspectos, la presente invención

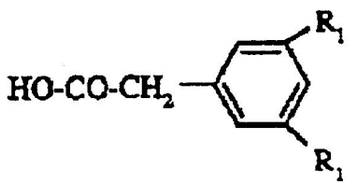
se refiere a un procedimiento estereoespecífico para la preparación de los compuestos de fórmula (I) con la configuración (S), de sus sales, de sus solvatos y/o hidratos, caracterizado porque:

1d) se trata el isómero (S) de un compuesto de fórmula:



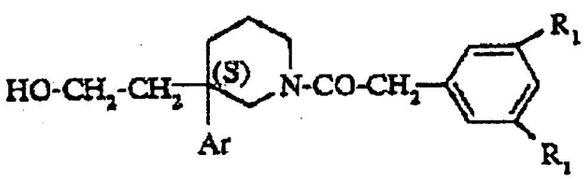
(II*, E=H)

en la cual Ar es tal como se define para un compuesto de fórmula (I), con un derivado funcional del ácido de fórmula:



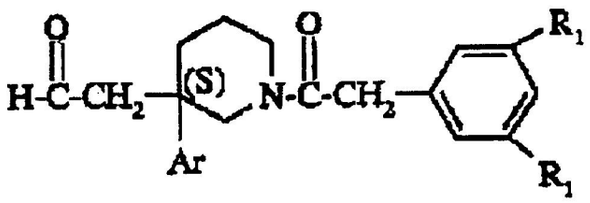
(III)

en la cual R_1 es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I), para obtener un compuesto de fórmula:



(IV*, E=H) ;

2d) se oxida el compuesto de fórmula (IV*) para obtener un compuesto de fórmula:



(VIII*)

3d) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VIII*) con un compuesto de fórmula:



(VII) ;

en la cual X es tal como se definió para un compueso de fórmula (I),

en presencia de un ácido, luego de lo cual se reduce la sal de iminio formada intermediariamente por medio de un agente reductor;

4d) y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

Los compuestos de fórmula (I) mencionados comprenden también aquéllos en los cuales uno o varios átomos de hidrógeno o de carbono han sido reemplazados por su isótopo radiactivo, por ejemplo el tritio o el carbono-14. Tales compuestos marcados son útiles en trabajos de investigación, de metabolismo o de farmacocinética, en ensayos bioquímicos como ligandos de receptores.

Los compuestos de acuerdo con la invención han sido objeto de ensayos bioquímicos.

La afinidad de los compuestos para los receptores de las taquiquininas ha sido evaluada in vitro por varios ensayos bioquímicos utilizando radioligandos:

1) El enlace de [^{125}I] BH-SP (Sustancia P marcada con yodo-125 por medio del reactivo de Bolton-Hunter) a los receptores NK_1 de las células linfoblásticas humanas (D. G. Payan et al., J. Immunol., 1984, 133, 3260-3265).

2) El enlace [^{125}I] His-NK_A a los receptores clonados NK_2 humanos expresados por células CHO (Y. Takeda et al., J. Neurochem., 1992, 59, 740-745).

3) El enlace [^{125}I] His [MePhe^7] NK_B a los receptores NK_3 del córtex cerebral de rata, del córtex cerebral de cobayo y del córtex cerebral de roedor africano, así como a los receptores clonados NK_3 humanos expresados por células CHO (Buell et al., FEBS Letters, 1992, 299, 90-95).

Los ensayos han sido efectuados según X. Emonds-Alt et al. (Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413; Life Sci., 1995, 56, PL 27-32).

Los compuestos de acuerdo con la invención inhiben fuertemente el enlace de la sustancia P a los receptores NK_1 de las células linfoblásticas humanas IM9. La constante de inhibición KI para los receptores de las células linfoblásticas humanas es del orden de 10^{-11}M.

Las constantes de inhibición Ki para los receptores clonados NK_2 humanos son del orden de $10^{-8}M$ y las constantes de inhibición Ki para los receptores clonados NK_3 humanos son superiores a $10^{-7}M$.

Los compuestos de fórmula (I) son antagonistas potentes y selectivos de los receptores NK_1 humanos de la sustancia P.

Así, los compuestos de fórmula (I) han sido evaluados también in vivo sobre modelos animales.

En el cobayo, al nivel del estriato, la aplicación local de un agonista específico de los receptores NK_1, por ejemplo [Sar^9, $Met(O_2)^{11}$]sustancia P, aumenta la liberación de acetilcolina. Esta liberación es inhibida por la administración oral o intraperitoneal de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Este test ha sido adaptado del método descripto por R. Steinberg et al., J. Neurochemistry, 1995, 65, 2543-2548.

Estos resultados muestran que los compuestos de fórmula (I) son activos por vía oral, que pasan la barrera hematomeníngea y que pueden bloquear, al nivel del sistema nervioso central, la acción propia de los receptores NK_1.

Los compuestos de fórmula (I) han sido evaluados en el test de broncoconstricción en el cobayo, según el método descripto por X. Emonds-Alt et al., European Journal of Pharmacology, 1993, 250, 403-413. Los compuestos de fórmula (I) administrados por vía intravenosa antagonizan fuertemente la

broncoconstricción inducida por administración intravenosa de septida en el cobayo en estas condiciones experimentales.

La actividad farmacológica in vivo de los compuestos de fórmula (I) también fue evaluada en el modelo de hipotensión en el perro, según el método descripto por X. Emonds-Alt et al., Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413. Los compuestos de fórmula (I) administrados por vía intravenosa inhiben fuertemente la hipotensión inducida por administración intravenosa [Sar^9, $Met(O_2)^{11}$]sustancia P en el perro anestesiado en estas condiciones experimentales.

Estos resultados demuestran que los compuestos de fórmula (I) bloquean al nivel del sistema nervioso periférico la acción propia de los receptores NK_1.

Los compuestos de la presente invención son en particular principios activos de composiciones farmacéuticas, cuya toxicidad es compatible con su utilización como medicamentos.

Los compuestos de fórmula (I) mencionados pueden utilizarse en dosis diarias de 0,01 a 100 mg por kilo de peso corporal del mamífero a tratar, preferentemente en dosis diarias de 0,1 a 50 mg/kg. En el ser humano, la dosis puede variar preferentemente de 0,1 a 4000 mg por día, más particularmente de 0,5 a 1000 mg según la edad del paciente a tratar o el tipo de tratamiento: profiláctico o curativo.

Para su utilización como medicamentos, los compuestos de fórmula (I) son administrados generalmente en unidades de

dosaje. Dichas unidades de dosaje son formuladas preferentemente en composiciones farmacéuticas en las cuales el principio activo es mezclado con uno o varios excipientes farmacéuticos.

Así, según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración por vía oral, sublingual, inhalada, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal, los principios activos pueden ser administrados bajo formas unitarias de administración, en mezcla con soportes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las grageas, los polvos, los gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual y bucal, los aerosoles, las formas de administración tópica, los implantes, las formas de administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraocular y las formas de administración rectal.

Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos o de grageas, se agrega al principio activo, micronizado o no, una mezcla de excipientes farmacéuticos que

puede estar compuesta de diluyentes como por ejemplo la lactosa, la celulosa microcristalina, el almidón, el fosfato dicálcico, ligantes como por ejemplo la polivinilpirrolidona, la hidroxipropilmetilcelulosa, delitescentes como la polivinilpirrolidona reticulada, la carboximetilcelulosa reticulada, agentes de escurrimiento como la sílice, el talco, lubricantes como el estearato de magnesio, el ácido esteárico, el tribehenato de glicerol, el estearilfumarato de sodio.

Pueden agregarse a la formulación agentes humectantes o tensioactivos tales como el laurilsulfato de sodio, el polisorbato 80, el poloxamer 188.

Los comprimidos pueden ser elaborados mediante diferentes técnicas, compresión directa, granulación seca, granulación húmeda, fusión en caliente (hot-melt).

Los comprimidos pueden ser simples o encapsulados (con sacarosa por ejemplo) o revestidos con diversos polímeros u otras materias apropiadas.

Los comprimidos pueden tener una liberación flash, retardada o prolongada elaborando matrices poliméricas o utilizando polímeros específicos al nivel del peliculado.

Las grageas pueden ser blandas o duras, peliculadas o no de manera tal de tener una actividad flash, prolongada o retardada (por ejemplo por una forma entérica).

Pueden contener no solamente una formulación sólida formulada como anteriormente para los comprimidos, sino también

líquidas o semisólidas.

Una preparación en forma de jarabe o de elixir puede contener el principio activo junto con un edulcorante, preferentemente acalórico, metilparaben o propilparaben como antiséptico, así como un agente saborizante y un colorante apropiado.

Los polvos o los gránulos dispersables en el agua pueden contener el principio activo en mezcla con agentes de dispersión, agentes humectantes o agentes de puesta en suspensión, como la polivinilpirrolidona, así como con edulcorantes o correctores del sabor.

Para una administración rectal, se recurre a supositorios que son preparados con ligantes que funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.

Para una administración parenteral, intranasal o intraocular, se utilizan suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que contienen agentes de dispersión y/o agentes solubilizantes farmacológicamente compatibles, por ejemplo el propilenglicol.

Así, para preparar una solución acuosa inyectable por vía intravenosa, puede utilizarse un cosolvente como por ejemplo un alcohol tal como el etanol o un glicol como el polietilenglicol o el propilenglicol, y un tensioactivo hidrófilo tal como el polisorbato 80 o el poloxamer 188. Para preparar una solución oleosa inyectable por vía intramuscular,

puede disolverse el principio activo mediante un triglicérido o un éster de glicerol.

Para la administración local, pueden utilizarse cremas, pomadas, geles, colirios, sprays.

Para la administración transdérmica, pueden utilizarse patches en forma multilaminada o con reservorio en el cual el principio activo puede encontrarse en solución alcohólica, sprays.

Para una administración por inhalación, se utiliza un aerosol que contiene por ejemplo trioleato de sorbitan o ácido oleico, así como triclorofluorometano, diclorofluórometano, diclorotetrafluoroetano, sustitutos de los freones o cualquier otro gas propulsor biológicamente compatible; también puede utilizarse un sistema que contiene el principio activo solo o asociado con un excipiente, en forma de polvo.

El principio activo puede presentarse también en forma de complejo con una ciclodextrina, por ejemplo, α, β, γ-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina.

El principio activo puede ser formulado también en forma de microcápsulas o microesferas, eventualmente con uno o varios soportes o aditivos.

Entre las formas de liberación prolongada útiles en el caso de tratamientos crónicos, pueden utilizarse implantes. Estos pueden ser preparados en forma de suspensión oleosa o en forma de suspención de microesferas en un medio isotónico.

aceptables para la preparación de medicamentos destinados a tratar las patologías del sistema respiratorio, gastrointestinal, urinario, inmunitario, cardiovascular o del sistema nervioso central, así como el dolor, la migraña, las inflamaciones, las náuseas y los vómitos, las enfermedades de la piel.

Por ejemplo y de manera no limitativa, los compuestos de fórmula (I) son útiles:

- como analgésico, en particular en el tratamiento de dolores traumáticos tales como los dolores postoperatorios; de la neuralgia del plexo braquial; de dolores crónicos tales como los dolores artríticos causados por la osteoartritis, la artritis reumatoidea o la artritis psoriática; de dolores neuropáticos tales como la neuralgia segmental o intercostal, la fibromialgia, la causalgia, la neuropatía periférica, la neuropatía diabética, las neuropatías inducidas por una quimioterapia, las neuropatías relacionadas con el SIDA, la neuralgia occipital, la neuralgia geniculada, la neuralgia glosofaríngea; de dolores de la ilusión de los amputados; de diversas formas de dolor de cabeza tal como la migraña crónica o aguda, de dolor temporomandibular, de dolor del seno maxilar, del neuralgismo facial, de odontalgia; de dolor del paciente afectado de cáncer; de dolor de origen visceral; de dolor gastrointestinal; de dolor debido a la compresión nerviosa; de dolores debidos a la práctica intensiva de un deporte; de la

dismenorrea; de dolor menstrual; de dolor debido a una meningitis, a una aracnoiditis; de dolor muscoesquelético; de dolores lumbares debidos a una estenosis espinal, a un disco prolabado, a una ciática; de dolor de anginas; de dolores causados por una espondilitis anquilosante; de dolores asociados a la gota; de dolores asociados a las quemaduras, a la cicatrización, a una dermatosis pruriginosa; de dolor talámico;

- como antiinflamatorio, en particular para tratar las inflamaciones en el asma, la gripe, las bronquitis crónicas (en particular la bronquitis crónica obstructiva, COPD del inglés chronic obstructive pulmonary disease), la tos, las alergias, el broncoespasmo y la artritis reumatoidea; las enfermedades inflamatorias del sistema gastrointestinal, por ejemplo la enfermedad de Crohn, las colitis ulcerativas, las pancreatitis, las gastritis, la inflamación de los intestinos, los trastornos causados por los antiinflamatorios no esteroideos, los efectos inflamatorios y secretorios debidos a las infecciones bacterianas, por ejemplo al Clostridium difícil; las enfermedades inflamatorias de la piel, por ejemplo el herpes y el eccema; las enfermedades inflamatorias de la vejiga tales como la cistitis y la incontinencia urinaria; las inflamaciones oftálmicas tales como la conjuntivitis, la vitreorretinopatía; las inflamaciones dentarias tales como la gingivitis y periodontitis;

- en el tratamiento de las enfermedades alérgicas, en particular de la piel como la urticaria, las dermatitis de contacto, las dermatitis atópicas y enfermedades respiratorias como las rinitis;
- en el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central, en particular de las psicosis tales como la esquizofrenia, la manía y la demencia; desórdenes congnitivos tal como la enfermedad de Alzheimer, la ansiedad, la demencia asociada con el SIDA; de las neuropatías diabéticas; de la depresión; de la enfermedad de Parkinson; de la dependencia a las drogas; de los abusos de sustancias; de los trastornos de la vigilia, del sueño, del ritmo circadiano, del humor, de la epilepsia; del síndrome de Down; de la corea de Huntington; de los desórdenes somáticos asociados con el estrés; de las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Pick, la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob; de los desórdenes asociados con el pánico, la fobia, el estrés;
- en el tratamiento de las modificaciones de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica durante los procesos inflamatorios y autoinmunes del sistema nervioso central, por ejemplo durante infecciones asociadas con el SIDA;
- como miorrelajante y antiespasmódico;
- en el tratamiento de las náuseas y vómitos agudos o retardados y anticipados, por ejemplo las náuseas y vómitos inducidos por drogas, como los agentes utilizados en

quimioterapia en el curso de un cáncer; por terapias por rayos durante irradiaciones del tórax o del abdomen en el tratamiento del cáncer, de carcinoidosis; por ingestión de veneno; por toxinas causadas por desórdenes metabólicos o infecciosos como las gastritis, o producidas durante infección gastrointestinal bacteriana o viral; en un embarazo; en trastornos vestibulares tales como el mal de los transportes, los vértigos, el síndrome de Ménière; en enfermedades postoperatorias; las náuseas y vómitos inducidos por diálisis, por las prostaglandinas; por obstrucciones gastrointestinales; en la motilidad gastrointestinal reducida; en dolores viscerales por infarto del miocardio o peritonitis; en la migraña; en el mal de altitud; por ingestión de analgésicos opiáceos como la morfina; en el reflujo gastroesofágeo; en la ingestión ácida o de sobreconsumo de comida o bebida, en la acidez o agrura gástrica, regurgitación, quemazón de estómago, por ejemplo episódicas, nocturnas o inducidas por una comida y dispepsia;

- en el tratamiento de las enfermedades del sistema gastrointestinal tales como el síndrome del colon irritable, las úlceras gástricas y duodenales, las úlceras esofágicas, las diarreas, las hipersecreciones, los linfomas, las gastritis, los reflujos gastroesofágicos, la incontinencia fecal, la enfermedad de Hirschsprung, las alergias alimentarias;
- en el tratamiento de las enfermedades de la piel tales como la psoriasis, los pruritos, las quemaduras, sobre todo

producidos por el sol;

- en el tratamiento de las enfermedades del sistema cardiovascular tales como la hipertensión, los aspectos vasculares de la migraña, los edemas, la trombosis, la angina de pecho, los espasmos vasculares, las enfermedades circulatorias provocadas por una vasodilatación, la enfermedad de Raynaud, las fibrosis, las enfermedades del colágeno, la artereoesclerosis;

- en el tratamiento del cáncer de pulmón de pequeñas células; de los tumores cerebrales, de los adenocarcinomas de la esfera urogenital;

- las enfermedades de desmielinación tales como la esclerosis en placas o la esclerosis lateral amiotrófica;

- en el tratamiento de las enfermedades del sistema inmunitario asociadas con la supresión o la estimulación de las funciones de las células inmunes, por ejemplo la artritis reumatoidea, la psoriasis, la enfermedad de Crohn, la diabetes, el lupus, las reacciones de rechazo luego de una transplante;

- en el tratamiento de los trastornos de la micción, en particular la polaquiuria;

- en el tratamiento de la reticulosis histiocitaria como en los tejidos linfáticos;

- como anorexígeno;

- en el tratamiento del enfisema; del síndrome de Reiter; de las hemorroides;

- en el tratamiento de los trastornos oculares tales como el glaucoma, la hipertensión ocular, la miosis, el exceso de lágrimas;
- en el tratamiento o la prevención de un ataque, de la epilepsia, de los traumatismos de la cabeza, de los traumatismos del cordón espinal, de las lesiones isquémicas cerebrales producidas por un ataque o una oclusión vascular;
- en el tratamiento de los trastornos de la frecuencia y del ritmo cardíaco, en particular los ocasionados por el dolor o el estrés;
- en el tratamiento de las pieles sensibles y para prevenir o combatir las irritaciones de la piel o de las mucosas, la caspa, los eritemas o los pruritos;
- en el tratamiento de los trastornos neurológicos de la piel tales como líquenes, prurigos, toxidermias pruriginosas, pruritos severos de origen neurógeno;
- en el tratamiento de las úlceras y de toda clase de enfermedades provocadas por Helicobacter Pylori o una bacteria ureasa positiva gram negativa;
- en el tratamiento de las enfermedades provocadas por la angiogénesis o en las cuales la angiogénesis es un síntoma;
- en el tratamiento de las algias oculares y/o palpebrales y/o las disestesias oculares o palpebrales;
- como antiperspirante.

La presente invención incluye también un método para

tratar dichas afecciones en las dosis indicadas anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden contener asimismo otros productos activos útiles para tratar las enfermedades o trastornos indicados anteriormente, por ejemplo broncodilatores, antitusivos, antihistamínicos, antiinflamatorios, antieméticos, agentes de quimioterapia.

En las Preparaciones y en los Ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

DCM: diclorometano

THF: tetrahidrofurano

éter: éter dietílico

éter clorhídrico: solución saturada de ácido clorhídrico en el éter dietílico

BOP: benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluoro fosfato

F: punto de fusión

Teb: temperatura de ebullición

TA: temperatura ambiente

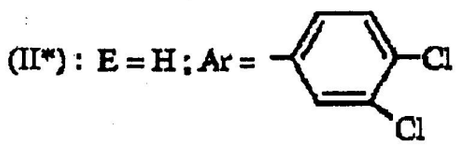
sílice H: gel de sílice 60H comercializado por Merck (DARMSTAD).

Los espectros de resonancia magnética nuclear del protón (RMN ^1H) son registrados a 200 MHz en DMSO-d_6, utilizando el

pico del DMSO-d_6 como referencia. Los desplazamientos químicos δ se indican en partes por millón (ppm). Las señales observadas se expresan así: s: singlete; se: singlete extendido; t: triplete; qd: cuadruplete; m: masivo.

PREPARACIÓN 1.1

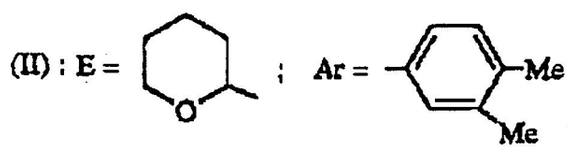
3-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)piperidina, isómero (-),



La preparación de este compuesto está descripta en la solicitud de patente EP-A-0 591 040.

PREPARACIÓN 1.2

3-(3,4-Dimetilfenil)-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]piperidina



A) 2-(3,4-Dimetilfenil)-4-(tetrahidropiran-2-iloxi)butano nitrilo.

A una solución de 20 g de 3,4-dimetilfenil acetonitrilo en 100 ml de THF anhidro, se agregan a TA y por porciones, 6,6 g de hidruro de sodio al 60% en el aceite y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Luego se agregan, por goteo, 29 g de 1-bromo-2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etano y se deja 2 días bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre hielo, se

extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con tolueno, luego con el gradiente de la mezcla tolueno/AcOEt de (99/1; v/v) a (90/10; v/v). Se obtienen 17 g del producto esperado.

B) 4-Ciano-4-(3,4-dimetilfenil)-6-(tetrahidropiran-2-iloxi) hexanoato de metilo.

A una mezcla de 17 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 11 ml de acrilato de metilo en 30 ml de dioxano, se agrega 0,3 ml de una solución al 40% de hidróxido de benciltrimetilamonio (Triton®B) en el MeOH y se deja 48 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se retoma el residuo con una solución acuosa de HCl 0,5N, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10%, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 23 g del producto esperado.

C) 5-(3,4-Dimetilfenil)-5-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil] piperidin-2-ona.

A una solución de 23 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 250 ml de EtOH al 95%, se agregan 40 ml de una solución al 20% de amoníaco, luego se introduce el níquel de Raney®. Se hidrogena luego durante 24 horas a 40°C y bajo una presión de 16 bars. Se filtra el catalizador sobre Célite® y se concentra al vacío el filtrado. Se obtienen 22 g del

producto esperado.

D) 3-(3,4-Dimetilfenil)-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil] piperidina.

A una solución de 10 g de hidruro de aluminio y de litio en 200 ml de THF, se agregan 22 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y se calienta hasta el reflujo durante 2 horas. Luego de enfriar a TA, se agregan 10 ml de agua y 80 ml de THF, luego 10 ml de NaOH 4N y 30 ml de agua. Se filtran las sales minerales sobre Célite® y se concentra al vacío el filtrado. Se obtienen 15 g del producto esperado.

PREPARACIÓN 2.1

Acido 3,5-diclorofenilacético.

(III): R_1 = Cl.

A) Cloruro de 3,5-diclorobencilo.

A una solución de 14,5 g de alcohol 3,5-diclorobencílico en 150 ml de cloroformo, se agrega por goteo a TA una solución de 12,5 g de cloruro de tionilo en 20 ml de cloroformo, luego se calienta a 40-50°C durante 8 horas y se deja una noche bajo agitación a TA. Se concentra al vacío y se obtienen 16 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

B) 3,5-Diclorofenilacetonitrilo.

A una solución de 16 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de EtOH, se agrega una solución de 6,5 g de cianuro de potasio en 50 ml de agua y se calienta hasta el reflujo durante 4 horas. Se concentra al vacío, se retoma el

residuo con agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre sílice H eluyendo con la mezcla heptano/tolueno (50/50; v/v), luego con tolueno. Se obtienen 7 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

C) Acido 3,5-diclorofenilacético.

A una solución de 7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de EtOH se agrega una solución de 8,4 g de KOH en 10 ml de agua, luego se calienta hasta el reflujo durante 5 horas. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con agua, se lava la fase acuosa con éter, se acidifica la fase acuosa con pH = 1 agregando HCl concentrado y se deja una noche bajo agitación a TA. Se orea el producto cristalizado formado, se lo lava con agua y se lo seca al vacío a 60°C. Se obtienen 7 g del producto esperado, F = 112-114, 5°C.

PREPARACIÓN 2.2

Acido 3,5-dietilfenilacético.

(III): R_1 = Et.

A) 3,5-Dietilbromobenceno.

Se enfría a -5°C una mezcla de 20 g de 4-bromo-2,6-dietilanilina, 160 ml de ácido acético, 100 ml de una solución de HCl concentrada, 30 ml de agua y 100 ml de EtOH, se agrega por goteo una solución de 6,6 g de nitrito de sodio en 25 ml de agua y se deja 30 minutos bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre 170 ml de H_3PO_2 al 50% enfriada a 0°C, se

deja 2 horas bajo agitación a 0°C, luego 48 horas a TA. Se extrae la mezcla reactiva con éter, se lava la fase orgánica con agua, con una solución de NaOH 1N, con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano. Se obtienen 18 g del producto esperado.

B) 3,5-Dietilbenzonitrilo.

Se calienta durante 15 horas hasta el reflujo una mezcla de 24,7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 12 g de cianuro cuproso en 70 ml de DMF. Luego de enfriar a TA, se vierte la mezcla reactiva sobre 50 ml de agua y se deja bajo agitación a TA hasta formar una goma. Se enfría la mezcla con baño de hielo, se agregan 150 ml de etilendiamina y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se extrae la mezcla con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt (95/5; v/v). Se obtienen 12 g del producto esperado.

C) Acido 3,5-dietilbenzoico.

A una solución de 12 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 60 ml de EtOH, se agrega una solución de 22 g de KOH en 15 ml de agua y se calienta hasta el reflujo durante 24 horas. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se extrae el residuo con agua, se lava la fase acuosa con éter, se acidifica la fase acuosa con pH = 2 agregando HCl concentrada, se orea

el precipitado formado, se lo lava con agua y se lo seca al vacío. Se obtienen 13 g del producto esperado.

D) Ester metílico del ácido 3,5-dietilbenzoico.

Se calienta hasta el reflujo durante 48 horas una mezcla de 13 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 90 ml de MeOH y 10 gotas de H_2SO_4. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se retoma el residuo con agua, se neutraliza agregando una solución al 10% de NaHCO3, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con una solución de $NaHCO_3$ al 10%, con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 12 g del producto esperado.

E) Alcohol 3,5-dietilbencílico.

Se enfría a 0°C una suspensión de 2,5 g de hidruro de aluminio y de litio en 50 ml de THF, se agrega por goteo una solución de 12 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de THF y se deja 30 minutos bajo agitación. Se hidroliza la mezcla reactiva agregando 2,5 ml de agua, 2,5 ml de NaOH 4N y 7,5 ml de agua. Se filtran las sales minerales y se concentra al vacío el filtrado. Se obtienen 10,9 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

F) Metansulfonato de 3,5-dietilbencilo.

A una solución de 10,9 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 7,4 g de trietilamina en 100 ml de DCM, se agrega por goteo a TA una solución de 8,4 g de cloruro de metansulfonilo en 50 ml de DCM y se deja 30 minutos bajo

agitación. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se retoma el residuo con agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 16 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

G) 3.5-Dietilfenilacetonitrilo.

A una solución de 16 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 100 ml de DMF, se agrega una solución de 5,15 g de cianuro de potasio en 20 ml de agua y se caliente a 80°C durante 1 hora. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se retoma el residuo con agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM. Se obtienen 3 g del producto esperado.

H) Acido 3,5-dietilfenilacético.

A una solución de 3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de EtOH, se agrega una solución de 7,8 g de KOH en 10 ml de agua, luego se calienta hasta el reflujo durante 5 horas. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con agua, se lava la fase acuosa con éter, se acidifica la fase acuosa con pH = 1 agregando HCl concentrado y se deja una noche bajo agitación a TA. Se orea el producto cristalizado formado, se lo lava con agua y se lo seca al vacío. Se obtienen 2,5 g del producto esperado.

RMN ^1H: δ (ppm) : 1,1 : t : 6H :2,4 : qd : 4H : 3,4 : s : 2H;

6,8 : m : 3H : 12,2 : se : 1H.

PREPARACIÓN 3.1

Clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)isobutiramida.

(VII),HCl:X=-CH-C$(CH_3)_2$-$CONH_2$.

A) 2-Metil-2-(piridin-4-il)propionitrilo.

Se enfría a 0°C una mezcla de 3 g de clorhidrato de piridin-4-ilacetonitrilo en 50 ml de DMF, se agregan en pequeñas porciones 2,6 g de hidruro de sodio al 60% en el aceite y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se enfría la mezcla reactiva al baño de hielo, se agrega por goteo 6 g de yoduro de metilo y se deja una noche bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre una mezcla agua/hielo, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con la mezcla DCM/MeOH (98/2; v/v). Se obtiene 2,39 g del producto esperado en forma de aceite que cristaliza.

B) Clorhidrato de 2-(piridin-4-il)isobutiramida.

Se calienta a 100°C durante 15 minutos una mezcla de 2,39 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 10 ml de una solución de H_2SO_4 concentrado. Se enfría la mezcla reactiva a TA, se agregan 50 g de hielo, se alcaliniza a pH = 14 agregando una solución de NaOH concentrada, se filtran las sales minerales, se extrae el filtrado con AcOEt, luego con DCM, se

secan las fases orgánicas unidas en $MgSO_4$, se filtra y se evapora al vacío los solventes (F = 134°C, base). Se disuelve el producto obtenido en la acetona, se acidifica a pH = 1 agregando éter clorhídrico y se orea el precipitado formado. Se obtienen 2,9 g del producto esperado.

C) Clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)isobutiramida.

Se hidrogena durante 3 días, a 60°C, bajo una presión de 60 bars una mezcla de 2,9 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 1 g de PtO_2 y 50 ml de MeOH. Se filtra el catalizador sobre Célite®, se lava con MeOH y se concentra al vacío el filtrado. Se retoma el residuo en el acetonitrilo, se orea el precipitado formado, se lo lava con acetonitrilo, luego con éter. Se obtienen 2,5 g del producto esperado, F) 260°C.

PREPARACIÓN 3.2

Diclorhidrato de 2-(piperacin-1-il)isobutiramida.

(VII),2HCl:X=-N-$C(CH_3)_2$-$CONH_2$.

A) 2-(4-Bencilpiperacin-1-il)-2-metilpropionitrilo.

Se mezclan 4,5 ml de acetona, 20 g de $MgSO_4$ seco, 10 g de N,N-dimetilacetamida, 10 g de 1-bencilpiperacina y 9,5 ml de 2-hidroxiisobutironitrilo y se calienta a 45°C durante 48 horas bajo fuerte agitación. Se vierte la mezcla reactiva sobre hielo y se deja 30 minutos bajo agitación. Se extrae la mezcla con éter, se lava varias veces la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 13

g del producto esperado.

B) Diclorhidrato de 2-(4-bencilpiperacin-1-il)isobutiramida.

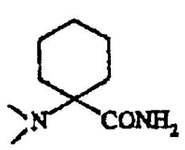
Se calienta rápidamente a 110°C durante 30 minutos una mezcla de 13 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 130 ml de una solución de H_2SO_4 al 90%. Luego de enfriar a TA, se vierte la mezcla reactiva sobre hielo, se alcaliniza a pH = 10 agregando una solución de NH_4OH concentrada y se orea el producto cristalizado formado. Se disuelve el producto en DCM, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora al vacío el solvente. Se retoma el producto en el éter clorhídrico y se orea el precipitado formado. Se obtienen 9,5 g del producto esperado.

C) Diclorhidrato de 2-(piperacin-1-il)isobutiramida.

Se hidrogena durante una noche, a TA y a presión atmosférica, una mezcla de 1,3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,18 g de Paladio sobre carbón al 10% en 30 ml de EtOH 95. Se filtra el catalizador sobre Célite® y se concentra al vacío el filtrado. Se obtiene 0,6 g del producto esperado.

PREPARACIÓN 3.3

Diclorhidrato de 1-(piperacin-1-il)ciclohexano carboxamida.

(VII), 2HCl:X = 

A) 1-(4-Bencilpiperacin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo.

Se mezclan 5,7 g de ciclohexanona, 20 g de $MgSO_4$ seco, 10 g de N,N-dimetilacetamida, 10 g de 1-bencilpiperacina y 9,5 ml de 2-hidroxiisobutironitrilo y se calienta a 45°C durante 48 horas bajo fuerte agitación. Se vierte la mezcla reactiva sobre hielo y se deja 30 minutos bajo agitación. Se extrae la mezcla con éter, se lava varias veces la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 15 g del producto esperado.

B) Diclorhidrato de 1-(4-bencilpiperacin-1-il)ciclohexanocarboxamida.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa B de la Preparación 3.2 a partir de 15 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 50 ml de una solución de H_2SO_4 al 90%. Se obtienen 5,5 g del producto esperado.

C) Diclorhidrato de 1-(piperacin-1-il)ciclohexanocarboxamida.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa C de la Preparación 3.2 a partir de 2,3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,3 g de paladio sobre carbón al 10% en 30 ml de EtOH 95. Se obtiene 1,6 g del producto esperado.

PREPARACIÓN 3.4

Diformato de N,N-dimetil-2-(piperacin-1-il)isobutiramida.

(VII), $2HCO_2H$:X=-N-$C(CH_3)_2$-$CON(Me)_2$,

A) N,N-dimetil-2-(4-bencilpiperacin-1-il) isobutiramida.

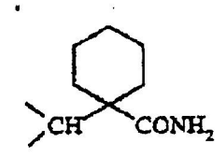
A una mezcla de 2,6 g de compuesto obtenido en la etapa B de la Preparación 3.2 (base libre) en 50 ml de THF anhidro, se agrega por porciones 1,44 g de hidruro de sodio al 60% en el aceite. Se agrega luego por goteo 1,3 ml de yoduro de metilo y se deja 4 horas bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva en el agua, se extrae con éter, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evaporan al vacío los solventes. Se obtiene 1,8 g del producto esperado.

B) Diformato de N,N-dimetil-2-(piperacin-1-il) isobutiramida.

A una solución de 1,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 30 ml de MeOH, se agregan 2 g de formiato de amonio, 0,5 g de paladio sobre carbón al 5% y se deja 4 horas bajo agitación a TA. Se filtra el catalizador sobre Célite® y se concentra al vacío el filtrado. Se retoma el residuo en AcOEt, se orea el precipitado formado, se lo lava con AcOEt y se lo seca. Se obtiene 1,2 g del producto esperado.

PREPARACIÓN 3.5

Clorhidrato de 1-(piperidin-4-il) ciclohexano carboxamida.

(VIII), HCl: X= 

A) 1-(Piridin-4-il) ciclohexanocarbonitrilo.

Se enfría a 0°C una mezcla de 3 g de clorhidrato de

piridin-4-ilacetonitrilo en 50 ml de DMF, se agrega en pequeñas porciones 2,6 g de hidruro de sodio al 60% en el aceite y se deja 1 hora 30 minutos bajo agitación a TA. Se enfría la mezcla reactiva al baño de hielo, se agrega por goteo 2,7 ml de 1,5-dibromopentano y se deja 48 horas bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre una solución saturada de NH_4Cl, se extrae con éter, se lava tres veces la fase orgánica con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con la mezcla DCM/MeOH (98/2; v/v). Se obtienen 2,5 g del producto esperado, F = 79°C.

B) Clorhidrato de 1-(piridin-4-il)ciclohexano carboxamida.

Se calienta a 100°C durante 15 minutos una mezcla de 2,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 15 ml de una solución de H2SO4 concentrada. Se enfría la mezcla reactiva a TA, se la vierte sobre hielo, se alcaliniza a pH = 14 agregando una solución de NaOH concentrada, se orea el precipitado formado, se lo lava y se lo seca. Se disuelve el producto obtenido en la acetona, se acidifica a pH = 1 agregando éter clorhídrico, se deja 30 minutos bajo agitación a TA y se orea el precipitado formado. Se obtienen 3 g del producto esperado, F = 224°C (dec.).

C) Clorhidrato de 1-(piperidin-4-il)ciclohexano carboxamida.

Se hidrogena durante 3 días a 60°C, bajo una presión de 80 bars, una mezcla de 2,9 g del compuesto obtenido en la etapa

precedente, 0,5 g de PtO_2 y 50 ml de MeOH. Se filtra el catalizador sobre Célite® y se concentra al vacío el filtrado. Se retoma el residuo en el acetonitrilo, se deja 1 hora bajo agitación a TA y se orea el precipitado formado. Se obtienen 2,7 g del producto esperado, F = 235°C.

PREPARACIÓN 3.6

Clorhidrato de N,N-dimetil-2-(piperidin-4-il)isobutiramida.

(VII),HCl:X = $CH\text{-}C(CH_3)_2\text{-}CON(CH_3)_2$

A) Ester etílico del ácido 1-bencilpiperidina-4-carboxílico.

A una mezcla de 25 g de isonipecotato de etilo y 25 g de K2CO3 en 125 ml de DMF, se agregan por goteo 30 g de bromuro de bencilo manteniendo la temperatura de la mezcla reactiva entre 25 y 30°C, luego se deja 1 hora bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre 1 litro de agua helada, se extrae dos veces con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora al vacío el solvente. Se destila el aceite resultante obtenido bajo presión reducida. Se obtienen 29,2 g del producto esperado, Teb = 120-122°C bajo 2,7 Pa.

B) 2-(1-Bencilpiperidin-4-il)propan-2-ol.

A 200 ml de una solución 1,5 M de metillitio, como complejo con bromuro de litio, en el éter, se agrega, bajo atmósfera de argón, por goteo y manteniendo la temperatura del medio entre 25 y 30°C, una solución de 24,73 g del compuesto

obtenido en la etapa precedente en 100 ml de benceno, luego de lo cual se calienta hasta el reflujo durante 48 horas. Se enfría la mezcla reactiva a TA, luego se la vierte sobre 400 ml de una solución saturada de NH_4Cl en el agua previamente enfriada al baño de hielo. Se extrae la mezcla tres veces con éter, se secan las fases orgánicas unidas sobre $MgSO_4$ y se concentra al vacío el solvente. Se disuelve el residuo en 100 ml de acetona, se enfría a 10°C, se acidifica a Ph = 1 agregando éter clorhídrico, se orea el precipitado formado y se lo lava con una mezcla acetona/éter (50/50; v/v). Se obtienen 24,5 g del producto esperado en forma de clorhidrato, F = 204°C. Para liberar la base, se retoma el clorhidrato en una solución concentrada de NaOH, se extrae con éter, se seca sobre MgSO4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 21 g del producto esperado, F = 66°C.

C) Acido 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-metilpropiónico.

Se enfría a 3°C una mezcla de 5,98 g de ácido sulfúrico al 95% y 4,42 g de ácido sulfúrico ahumado al 30% en SO3, se agrega por goteo y manteniendo la temperatura por debajo de los 10°C, una solución de 2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 1,55 g de ácido fórmico al 100%. Se deja 2 horas bajo agitación a 3-5°C, luego se deja retomar la temperatura a TA y se deja una noche a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre hielo, se lleva a pH = 6,5 agregando una solución concentrada de NH4OH, se extrae tres veces con DCM, se secan las fases

orgánicas unidas sobre $MgSO_4$ y se concentra al vacío el solvente. Se retoma el residuo con acetona, se orea el precipitado y se lo seca. Se obtienen 1,22 g del producto esperado, F = 195°C.

D) Clorhidrato de N,N-dimetil-2-(1-bencilpiperidin-4-il)isobutiramida.

Se deja 1 hora bajo agitación a TA una mezcla de 1,2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,8 ml de trietilamina, 2,8 ml de una solución 2 M de dimetilamina en el THF y 2,5 g de BOP en 20 ml de DCM. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se retoma el residuo con éter, se lava la fase orgánica con agua, con una solución de NaOH 1N, con una solución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1; v/v) a (95/5; v/v). Se disuelve el producto obtenido en la acetona, se acidifica a pH = 1 agregando éter clorhídrico, se orea el precipitado formado y se lo seca. Se obtiene 0,8 g del producto esperado, F = 229°C.

E) Clorhidrato de N,N-dimetil-2-(piperidin-4-il)isobutiramida.

Se hidrogena durante una noche, bajo presión atmosférica y a TA, una mezcla de 0,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,2 g de paladio sobre carbón al 10% en 20 ml de MeOH. Se filtra el catalizador sobre Célite® y se concentra al vacío el filtrado. Se disuelve el residuo en el acetonitrilo,

se agrega éter, se orea el precipitado formado y se lo seca. Se obtienen 0,51 g del producto esperado, F = 258°C.

PREPARACIÓN 3.7

Clorhidrato de 1-(piperidin-4-il)ciclopropano carboxamida.

(VII),HCl: X= 

A) 1-(Piridin-4-il)ciclopropanocarbonitrilo.

A una mezcla de 2,5 g de amiduro de sodio en 80 ml de DCM, se agrega 3,5 g de piridin-4-ilacetonitrilo, luego 2,6 ml de 1,2-dibromoetano y se deja una noche bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva en el agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evaporan al vacío los solventes. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con DCM, luego con la mezcla DCM/MeOH de (99/1; v/v) a (95/5; v/v). Se obtienen 2,5 g del producto esperado.

B) Clorhidrato de 1-(piridin-4-il)ciclopropano carboxamida.

Se calienta rápidamente a 100°C una mezcla de 2,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 20 ml de una solución de H_2SO_4 al 96% y se deja 1 hora bajo agitación a 100°C. Luego de enfriar a TA, se vierte la mezcla reactiva sobre hielo, se neutraliza a pH = 7 agregando una solución de NH_4OH al 20%, se orea el precipitado formado, se lo lava con agua y se lo seca. Se disuelve el precipitado en DCM, se

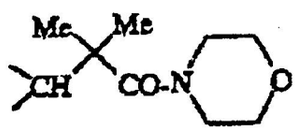
acidifica a pH = 1 agregando éter clorhídrico y se orea el precipitado formado. Se obtiene 1,8 g del producto esperado.

C) Clorhidrato de 1-(piperidin-4-il)ciclopropano carboxamida.

Se hidrogena durante 15 horas, a 80°C y bajo una presión de 100 bars, una mezcla de 1,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,6 g de PtO_2 en 50 ml de MeOH. Se filtra el catalizador sobre Célite® , se concentra al vacío el filtrado hasta un volumen de 5 ml y se agrega acetonitrilo hasta cristalización. Se obtiene 1,7 g del producto esperado, luego de escurrido y secado.

PREPARACIÓN 3.8

Clorhidrato de 2-metil-1-(morfolin-4-il)-2-(piperidin-4-il)propan-1-ona.

(VII), HCl:X = 

A) Clorhidrato de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-metil-1-(morfolin-4-il)propan-1-ona.

Se calienta a 80°C durante 3 horas una mezcla de 1 g del compuesto obtenido en la etapa C de la Preparación 3.6 y 1,2 ml de cloruro de tionilo en 20 ml de 1,2-dicloroetano. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se disuelve el cloruro de ácido así obtenido en 20 ml de DCM, se agrega esta solución a una mezcla de 0,7 g de morfolina, 1,6 ml de trietilamina en 20 ml de DCM previamente enfriado a 0°C y se deja 24 horas bajo

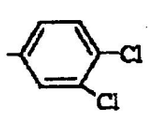
agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se extrae el residuo con éter, se lava la fase orgánica con una solución de NaOH 1N, con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora al vacío el solvente. Se disuelve el producto obtenido en la acetona, se acidifica a pH = 1 agregando éter clorhídrico, se escurre el precipitado formado y se lo seca. Se obtiene 0,7 g del producto esperado.

B) Clorhidrato de 2-metil-1-(morfolin-4-il)-2-(piperidin-4-il)propan-1-ona.

Se deja 4 horas bajo agitación a TA una mezcla de 0,7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,7 g de formiato de amonio y 0,2 g de paladio sobre carbón al 10% en 10 ml de MeOH. Se filtra el catalizador sobre Célite® y se concentra al vacío el filtrado. Se disuelve el residuo en el acetonitrilo, se agrega éter, se escurre el precipitado formado y se seca. Se obtiene 0,46 g del producto esperado, F = 225°C.

EJEMPLO 1

Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil] piperidina, monohidrato, isómero (-).

(I),HCl:X=$H_2NCO-C(CH_3)_2-CH-$,R_1 = Me; Ar = 

A) 3-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1-[2-(3,5-dimetil fenil)acetil]piperidina, isómero único.

A una mezcla de 2,0 g de ácido 3,5-dimetilfenilacético en 100 ml de DCM, se agrega a TA 2,3 ml de trietilamina, luego 3 g del compuesto obtenido en la Preparación 1 y 5,3 g de BOP y se deja 1 hora bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reactiva se extrae el residuo con éter, se lava la fase orgánica con agua, con una solución de HCl 2N, con agua, con una solución al 10% de NaOH en el agua, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío el filtrado. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con la mezcla DCM/MeOH (98/2; v/v). Se obtienen 3,9 g del producto esperado que es utilizado tal cual en la etapa siguiente.

B) 3-(3,4-Diclorofenil)-3-(formiletil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil) acetil]piperidina, isómero único.

Se enfría a -70°C, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 0,25 ml de cloruro de oxalilo en 3 ml de DCM, se agrega por goteo una solución de 0,35 ml de DMSO en 3 ml de DCM, luego una solución de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 5 ml de DCM y se deja 15 minutos bajo agitación a -50°C. Se agrega luego 0,9 ml de trietilamina y se deja bajo agitación para que retome TA. Se lava la mezcla reactiva con agua, con una solución de HCl 1N, con una solución al 10% de $NaHCO_3$, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío el filtrado. Se obtiene 0,5 g del producto esperado que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

C) Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbomoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil] piperidina, monohidrato, isómero (-).

A una solución de 0,24 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.1 (base libre) en 3 ml de MeOH, se agrega a TA y bajo atmósfera de nitrógeno, 0,08 ml de ácido acético, luego una solución de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 5 ml de MeOH. Luego de 5 minutos, se agrega 0,08 g de cianoborohidruro de sodio y se deja una noche bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre una solución al 10% de NaHCO3 en el agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío el filtrado. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1: v/v) a (90/10; v/v). Se disuelve el producto obtenido en DCM, se acidifica hasta pH = 1 agregando éter clorhídrico y se concentra al vacío. Se obtiene 0,5 g del producto esperado luego de trituración en el éter, escurrimiento y secado al vacío.

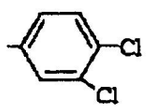
α^{20}_D = -27,7° (c = 1; MeOH).

RMN ^1H : δ (ppm) : 0,7 a 1,2 : se : 6H ; 1,2 a 2,4 : m : 16H ; 2,5 a 4,8 : m : 12H ; 6,5 a 8,0 : m : 8H ; 10,2 : se : 1H.

EJEMPLO 2

Diclorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperacin-1-

il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil] piperidina, 2,7 H_2O, isómero (-).

(I),2HCl:X = $H_2NCO-C(CH_3)_2-N-$;R_1 =Me; Ar = 

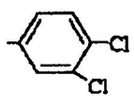
A una solución de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 1 en 20 ml de DCM, se agrega, a TA y bajo atmósfera de nitrógeno, 0,23 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.2 (base libre), luego 0,1 ml de ácido acético y se deja 30 minutos bajo agitación a TA. Luego se agrega 0,55 g de triacetoxiborohidruro de sodio y se deja una noche bajo agitación a TA. Se agrega a la mezcla reactiva una solución al 10% de Na_2CO_3 en el agua y se deja 15 minutos bajo agitación a TA. Se extrae la mezcla reactiva con DCM, se lava la fase orgánica con una solución al 10% de Na_2CO_3 en el agua, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío el filtrado. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con DCM, luego con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1: v/v) a (95/5; v/v). Se disuelve el producto obtenido en DCM, se acidifica hasta pH = 1 agregando éter clorhídrico, se orea el precipitado formado, se lo lava con éter y se lo seca al vacío. Se obtiene 0,4 g del producto esperado.

α^{20}_D = -37° (c = 1; MeOH).

RMN ^1H : δ (ppm) : 0,6 a 2,3 : m : 18H ; 2,3 a 4,7 : m : 16H ; 6,4 a 8,0 : m : 8H.

EJEMPLO 3

Diclorhidrato de 3-[2-[4-(1-N,N-dimetilcarbamoil-1-metiletil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil] piperidina, 1,25 H_2O, isómero (-).

(I),2HCl:X = $(CH_3)_2NCO-C(CH_3)_2-N-$;R_1 =Me; Ar = 

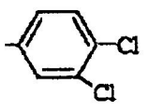
En 20 ml de MeOH, se agrega, a TA 0,6 g del compuesto obtenido en la Etapa B del Ejemplo 1, 0,3 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.4, 0,1 ml de ácido acético, luego 0,12 g de cianoborohidruro de sodio y se deja una noche bajo agitación a TA. Se agrega a la mezcla reactiva una solución al 10% de Na_2CO_3 en el agua y se deja 15 minutos bajo agitación. Se extrae la mezcla con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución al 10% de Na_2CO_3 en el agua, con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con DCM, luego con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1: v/v) a (95/5; v/v). Se disuelve el producto obtenido en DCM, se acidifica hasta pH = 1 agregando éter clorhídrico, se orea el precipitado formado, se lo lava con éter y se lo seca al vacío. Se obtiene 0,4 g del producto esperado.

α^{20}_D = -28,4° (c = 1; MeOH).

RMN ^1H : δ (ppm) : 0,7 a 2,3 : m : 18H ; 2,35 a 4,7 : m : 22H ; 6,5 a 7,8 : m : 6H ; 10,3 : s : 1H.

EJEMPLO 4

Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbomoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil] piperidina, sesquihidrato, isómero (-).

(I),HCl:X= $N_2NCO-C(CH_3)_2-$;R_1 = Cl; Ar = 

A) 3-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1-[2-(3,5 -diclorofenil)acetil]piperidina, isómero único.

En 150 ml de DCM se agregan a TA 4,75 g del compuesto obtenido en la Preparación 1, 3,55 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.1, 3,6 ml de trietilamina, luego 8,4 g de BOP y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución de HCl 1N, con agua, con una solución de NaOH 1N, con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 8 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

B) 3-(3,4-Diclorofenil)-3-(formiletil)-1-[2-(3,5-diclorofenil) acetil]piperidina, isómero único.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa B del Ejemplo 1 a partir de 0,25 ml de cloruro de oxalilo en 6 ml de DCM, 0,38 ml de DMSO en 3 ml de DCM, 1 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 6 ml de DCM, luego 1,5 ml de trietilamina. Se obtiene 1,0 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

C) Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-

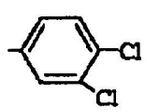
il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil] piperidina, sesquihidrato, isómero (-).

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa C del Ejemplo 1 a partir de 0,25 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.1 (base libre) en 3 ml de MeOH, 0,08 ml de ácido ácético, 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 5 ml de MeOH, luego 0,08 g de cianoborohidruro de sodio. Se obtiene 0,52 g del producto esperado.

α^{20}_D = -0,6° (c = 1; MeOH).

EJEMPLO 5

Clorhidrato de 3-[2-[4(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-[3,5-bis(trifluorometil) fenil]acetil]piperidina, monohidrato, isómero (+).

(I),HCl:X= $N_2NCO-C(CH_3)_2-CH-$;R_1 = CF_3; Ar = 

A) 3-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1-[2-(3,5 -bis(trifluorometil)fenil]acetil]piperidina, isómero único.

En 50 ml de DCM se agregan a TA 1,2 g del compuesto obtenido en la Preparación 1, 1,2 g de ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilacético, 1,7 ml de trietilamina, luego 2,16 g de BOP y se deja 15 minutos bajo agitación. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se retoma el residuo con una solución de HCl 1N, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con una solución de HCl 1N, con agua, con una solución

de NaOH 1N, con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 2,1 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

B) 3-(3,4-Diclorofenil)-3-(formiletil)-1-[2-(3,5-bis(trifluoro metil)fenil)acetil]piperidina, isómero único.

Se enfría a -78°C 20 ml de DCM, se agrega, bajo atmósfera de nitrógeno, 1,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,45 ml de DMSO, luego 0,3 ml de cloruro de oxalilo y se deja 30 minutos bajo agitación a -78°C. Luego se agregan 2 ml de trietilamina y se deja bajo agitación hasta que retome TA. Se agrega a la mezcla reactiva una solución de HCl 1N, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con una solución de HCl 1N, con agua, con una solución al 10% de Na_2CO_3 en el agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtiene 1,5 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

C) Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-bis(trifluorometil) fenil]acetil] piperidina, monohidrato, isómero (+).

Se lleva hasta el reflujo durante 3 horas una mezcla de 0,35 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.1 y 0,4 g de K2CO3 en 10 ml de acetonitrilo. Se filtra un insoluble y se concentra al vacío el filtrado. Se disuelve el producto de la Preparación 3.1 en forma de base libre así obtenido en 3 ml de MeOH, se agrega 0,08 ml de ácido acético, luego una solución de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 5 ml

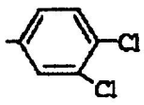
de MeOH y se deja 5 minutos bajo agitación a TA. Luego se agrega 0,08 g de cianoborohidruro de sodio y se deja una noche bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre una solución al 10% de $NaHCO_3$ en el agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1; v/v) a (90/10; v/v). Se disuelve el producto obtenido en DCM, se acidifica a pH = 1 agregando éter clorhídrico y se orea el precipitado formado. Se obtiene 0,54 g del producto obtenido luego del secado al vacío.

α^{20}_D = +28,2° (c = 1; MeOH).

RMN ^1H : δ (ppm) : 0,6 a 2,2 : m : 16H ; 2,3 a 4,2 : m : 12H ; 6,6 a 8,0 : m : 8H ; 10,3 : s : 1H.

EJEMPLO 6

Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-N,N-dimetilcarbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil]acetil] piperidina, hemihidrato, isómero (-).

(I),HCl:X = $(CH_3)_2NCO-C-(CH_3)_2-CH-$; R_1 = Me; Ar = 

Se lleva hasta el reflujo durante 3 horas una mezcla de 0,35 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.6 y 0,4 g de K_2CO_3 en 10 ml de acetonitrilo. Se filtra un insoluble y se concentra al vacío el filtrado. Se disuelve el producto de la Preparación 3.6 en forma de base libre así obtenido en 3 ml de

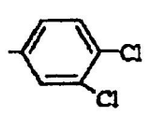
MeOH, se agrega 0,1 ml de ácido acético, luego una solución de 0,6 g del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 1 en 5 ml de MeOH y se deja 5 minutos bajo agitación a TA. Luego se agrega 0,1 g de cianoborohidruro de sodio y se deja una noche bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre una solución al 10% de NaHCO3 en el agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1; v/v) a (90/10; v/v). Se disuelve el producto obtenido en DCM, se acidifica a pH = 1 agregando éter clorhídrico y se concentran al vacío los solventes. Se obtiene 0,68 g del producto esperado luego de la trituración en el éter, del escurrido y del secado, F= 202°C.

α^{20}_D = -27,1° (c = 1; MeOH).

RMN ^1H : δ (ppm) : 0,6 a 2,5 : m : 23H ; 2,5 a 4,6 : m : 18H ; 6,4 a 7,8 : m : 6H ; 10,1 : s : 1H.

EJEMPLO 7

Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbomoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dietilfenil)acetil] piperidina, hemihidrato, isómero (-).

(I),HCl:X= $N_2NCO-C(CH_3)_2-CH-$; R_1 = Et; Ar = 

A)3-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1-[2-(3,5-dietilfenil) acetil]piperidina, isómero único.

A una mezcla de 1,64 g del compuesto obtenido en la Preparación 1 en 30 ml de DCM, se agrega a TA 1,15 g de ácido 3,5-dietilfenilacético, luego 3 ml de trietilamina y 3,2 de BOP y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se retoma el residuo con una solución de HCl 1N, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con una solución de HCl 1N, con agua, con una solución de NaOH 1N, con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1; v/v) a (95/5; v/v). Se obtiene 1,1 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

B) 3-(3,4-Diclorofenil)-3-(formiletil)-1-[2-(3,5-dietilfenil)acetil]piperidina, isómero único.

Se enfría a -78°C, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de DCM, luego 0,23 ml de DMSO, luego 0,16 ml de cloruro de oxalilo y se deja 30 minutos bajo agitación a -78°C. Se agrega luego 0,95 ml de trietilamina y se deja bajo agitación hasta retomar TA. Se agrega una solución de HCl aN a la mezcla reactiva, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con una solución de HCl 1N, con agua, con una solución al 10% de Na_2CO_3, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtiene 0,5 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

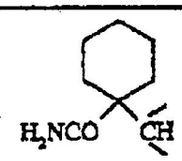
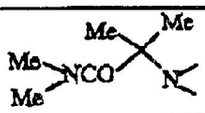
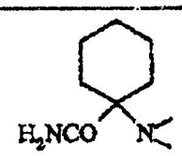
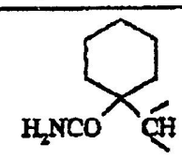
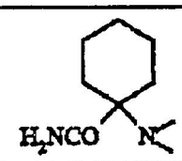
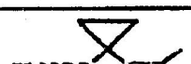
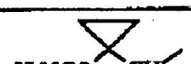
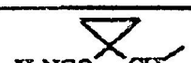
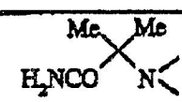
C) Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dietilfenil)acetil] piperidina, hemihidrato, isómero (-).

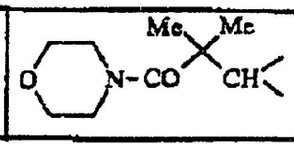
A una solución de 0,23 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.1 (base libre) en 3 ml de MeOH, se agrega a TA y bajo atmósfera de nitrógeno, 0,08 ml de ácido ácético, luego una solución 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 5 ml de MeOH. Al cabo de 5 minutos, se agrega 0,08 g de cianoborohidruro de sodio y se deja una noche bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre una solución al 10% de $NaHCO_3$ en el agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1; v/v) a (93/7; v/v). Se disuelve el producto obtenido en DCM, se acidifica a pH = 1 agregando éter clorhídrico y se concentran al vacío los solventes. Se obtiene 0,51 g del producto esperado luego de trituración en el éter, escurrido y secado.

α^{20}_D = -30,5° (c = 1; MeOH).

RMN ^1H : δ (ppm) : 0,5 a 2,2 : m : 23H ; 2,2 a 4,65 : m : 16H ; 6,4 a 7,8 : m : 8H ; 9,85 : s : 1H.

Procediendo según los modos operatorios descriptos en los Ejemplos precedentes, se preparan los compuestos de acuerdo con la invención que se encuentran reunidos en la Tabla I que

10 (c)		Cl	HCl, 0,5 H_2O RMN -0,4°
11 (d)		Cl	2HCl, 0,55 H_2O RMN +32°
12 (e)		Cl	2HCl, 1,25 H_2O RMN +2,4°
13 (f)		Cl	2HCl, 1,8 H_2O RMN +28,4°
14 (g)		CF_3	HCl, 1,5 H_2O RMN +25,7°
15 (h)		CF_3	2HCl, 1,75 H_2O RMN +25,2°
16 (i)		Me	HCl, 1,6 H_2O RMN -24,2°
17 (j)		CF_3	HCl, 1,45 H_2O RMN + 28,2°
18 (k)		Cl	HCl RMN + 37,2°
19 (l)		Et	2 HCl, 0,65 H_2O RMN - 32,8

20 (m)		Me	HCl RMN

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa C del Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 1 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.5 en forma de base libre.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en el Ejemplo 3 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 1 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.3 en forma de base libre.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa C del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 4 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.5 en forma de base libre.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en el Ejemplo 3 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 4 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.2 en forma de base libre.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en el Ejemplo 3 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 4 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.4.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio

descripto en el Ejemplo 3 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 4 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.3 en forma de base libre.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa C del Ejemplo 5 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 5 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.5.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en el Ejemplo 3 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 5 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.3 en forma de base libre.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en el Ejemplo 2 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 1 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.7 en forma de base libre.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa C del Ejemplo 5 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 5 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.7.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa C del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 4 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.7 en forma de base libre.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa C del Ejemplo 7 a partir del compuesto

obtenido en la etapa B del Ejemplo 7 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.2 en forma de base libre.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa C del Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 1 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.8 en forma de base libre.

Ejemplo 8: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,7 a 2,2 : m : 27H ; 2,3 a 4,6 : m : 14H ; 6,4 a 7,7 : m : 8H ; 10,1 : s : 1H.

Ejemplo 9: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,6 a 2,35 : m : 22H ; 2,4 a 4,6 : m : 14H ; 6,4 a 8,2 : m : 8H.

Ejemplo 10: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,7 a 2,25 : m : 21H ; 2,3 a 4,4 : m : 12H ; 6,7 a 7,8 : m : 8H ; 10,1 : s : 1H.

Ejemplo 11: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,6 a 2,2 : m : 12H ; 2,3 a 4,4 : m : 16H ; 6,8 a 8,0 : m : 8H.

Ejemplo 12: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,8 a 2,3 : m : 12H ; 2,35 a 4,4 : m : 22H ; 7,0 a 7,9 : m : 6H ; 10,6 : s : 1H.

Ejemplo 13: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,9 a 2,3 : m : 16H ; 2,35 a 4,5 : m : 16H ; 7,0 a 7,9 : m : 8H.

Ejemplo 14: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,9 a 2,3 : m : 21H ; 2,4 a 4,3 : m : 12H ; 6,8 a 8,1 : m : 8H ; 10,0 : s : 1H.

Ejemplo 15: RMN ^1H : δ (ppm) : 1,0 a 2,4 : m : 16H ; 2,5 a 4,5 : m : 16H ; 6,9 a 8,1 : m : 8H ; 11,0 : se : 1H.

Ejemplo 16: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,4 a 2,3 : m : 20H ; 2,4 a 4,6 : m : 13H ; 6,5 a 7,7 : m : 8H ; 9,6 : s : 1H.

Ejemplo 17: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,4 a 2,2 : m : 14H ; 2,3 a 4,4

: m : 13H ; 6,5 a 7,8 : m : 8H ; 9,9 : s : 1H.

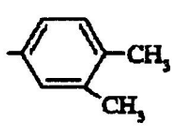
Ejemplo 18: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,4 a 2,2 : m : 14H ; 2,3 a 4,4 : m : 13H ; 6,6 a 7,8 : m : 8H ; 9,9 : s : 1H.

Ejemplo 19: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,6 a 2,6 : m : 22H ; 2,6 a 4,8 : m : 16H ; 6,5 a 8,0 : m : 10H.

Ejemplo 20: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,7 a 2,25 : m : 22H ; 2,3 a 4,6 : m : 21H ; 6,4 a 7,7 : m : 6H ; 10,4 : s : 1H.

EJEMPLO 21

Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbomoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-dimetilfenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil] piperidina.

(I),HCl:X = $H_2NCO-C(CH_3)_2-CH-$; R_1 = Cl; Ar = 

A) 1-[2-(3,5-Diclorofenil)acetil]-3-(3,4-dimetilfenil)-3-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etil]piperidina.

Se deja 2 horas bajo agitación a TA una mezcla de 3 g del compuesto obtenido en la Preparación 1.2, 1,3 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.1, 3,2 ml de trietilamina y 4,8 g de BOP en 100 ml de DCM. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se retoma el residuo con una solución de HCl 1N, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución de NaOH 1N, con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 4,5 g del producto esperado.

B) 1-[2-(3,5-Diclorofenil)acetil]-3-(3,4-dimetilfenil)-3-(2-

hidroxietil)piperidina.

Se deja 2 horas bajo agitación a TA una mezcla de 4,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 2 ml de una solución de HCl concentrado en 10 ml de MeOH. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se retoma el residuo en el MeOH y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con DCM, luego con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1; v/v) a (95/5; v/v). Se obtienen 3 g del producto esperado.

C) 1-[2-(3,5-Diclorofenil)acetil]-3-(formilmetil)-3-(3,4-dimetilfenil)piperidina.

Se enfrían a -78°C 10 ml de DCM, se agrega, bajo atmósfera de nitrógeno, 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,18 ml de DMSO, luego 0,13 ml de cloruro de oxalilo y se deja 30 minutos bajo agitación a -78°C. Luego se agrega 0,75 ml de trietilamina y se deja bajo agitación hasta retomar TA. Se agrega a la mezcla reactiva una solución de HCl 1N, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con agua, con una solución al 10% de Na_2CO_3, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtiene 0,5 g del producto esperado.

D) Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbomoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-dimetilfenil)acetil]piperidina.

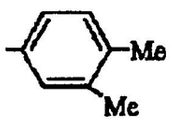
Se deja una noche bajo agitación a TA una mezcla de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,35 g del

compuesto obtenido en la Preparación 3.1 (base libre), 0,1 ml de ácido acético y 0,15 g de cianoborohidruro de sodio en 30 ml de MeOH. Se agrega una solución al 10% de Na_2CO_3 a la mezcla reactiva, se deja 15 minutos bajo agitación, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con DCM, luego con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH (99/1; v/v) a (95/5; v/v). Se disuelve el producto obtenido en DCM, se acidifica a pH = 1 agregando éter clorhídrico y se orea el precipitado formado. Se obtiene 0,35 g del producto esperado.

RMN ^1H : δ (ppm) : 0,8 a 2,3 : m : 22H ; 2,3 a 4,0 : m : 13H ; 6,5 a 7,6 : m : 8H ; 9,5 : s : 1H.

EJEMPLO 22

Diclorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbomoil-1-metiletil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-dimetilfenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil) piperidina, 1 H_2O

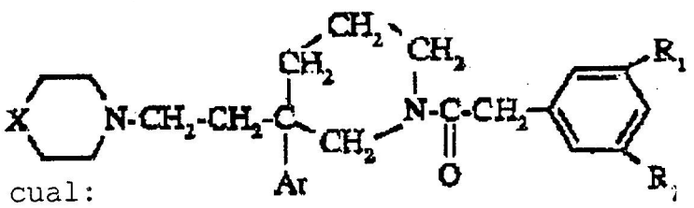
(I), 2CHl: X = $H_2NCO-C(CH_3)_2-N-$; R_1 = Cl; Ar = 

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa D del Ejemplo 21 a partir del compuesto obtenido en la etapa C del Ejemplo 21 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.2 (base libre).

RMN ^1H : δ (ppm) : 1,4 : 1s : 6H ; 2,2 : 2s : 6H ; 1,3 a 4,0 : m : 26H ; 7,0 a 8,0 : m : 6H.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:



(I)

en la cual:

- X representa un grupo R_2-N; un grupo R_2-CH:
- Ar representa un fenilo monosustituido o disustituido por un átomo de halógeno; un (C_1-C_3) alquilo;
- R_1 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un (C_1-C_3)alquilo o un trifluorometilo;
- R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$;
- R_3 y R_4 representan el mismo radical elegido entre un metilo, un etilo, un n-propilo o un n-butilo;
- o bien R_3 y R_4 junto con el átomo de carbono al cual están enlazados constituyen un (C_3-C_6)cicloalquilo;
- R_5 y R_6 representan cada uno independientemente un hidrógeno; un (C_1-C_3)alquilo;
- o bien R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados constituyen un radical heterocíclico elegido entre el acetidin-1-ilo, el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo, el tiomorfolin-4-ilo o el perhidroacepin-1-ilo; y sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el

cual Ar representa un 3,4-diclorofenilo o un 3,4-dimetilfenilo.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual los sustituyentes R_1 representan un átomo de cloro, un metilo, un etilo o un trifluorometilo.

4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X representa un grupo R_2-N en el cual R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$.

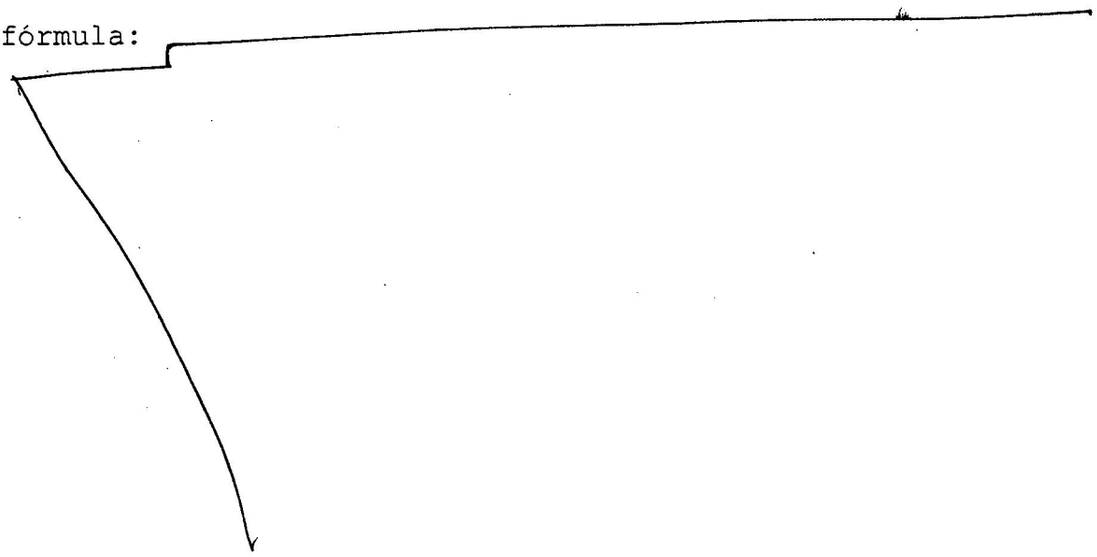
5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual R_3 y R_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo.

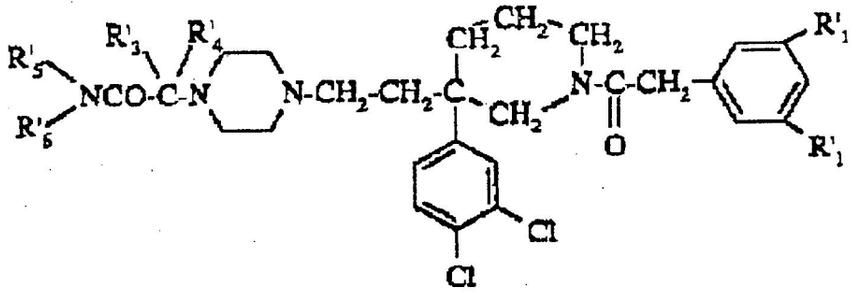
6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X representa un grupo R_2-CH en el cual R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$.

7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual R_3 y R_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo o un ciclopropilo.

8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 6, en el cual R_5 y R_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo.

9. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:





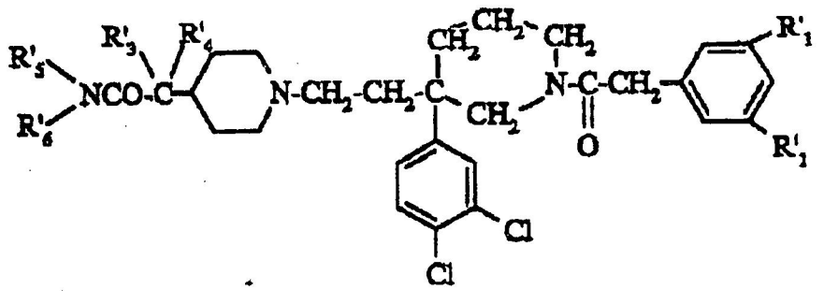
(I')

en la cual:

- R'_1 representa un átomo de cloro, un metilo, un etilo o un trifluorometilo;
- R'_3 y R'_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo;
- R'_5 y R'_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo;

y sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:



(I')

en la cual:

- R'_1 representa un átomo de cloro, un metilo, un etilo o un trifluorometilo;

- R'_3 y R'_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo o un ciclopropilo;
- R'_5 y R'_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo;

y sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

11. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 de fórmula (I), (I´), (I´´) bajo forma ópticamente pura.

12. La 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil] piperidina, isómero (-), sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos.

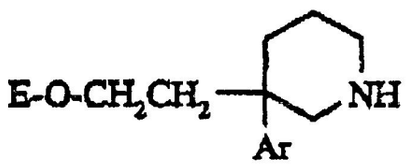
13. La 3-[2-[4-(1-N,N-dimetilcarbamoil-1-metiletil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil] piperidina, isómero (-), sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos.

14. La 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-[3,5-dietilfenil)acetil] piperidina, isómero (-), sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos.

15. La 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-bis(trifluorometil) fenil]acetil]piperidina, isómero (+), sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos.

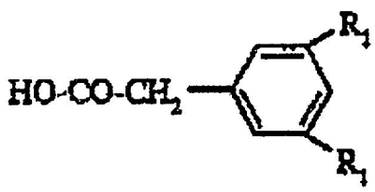
16. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, de sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos, caracterizado porque:

1a) se trata un compuesto de fórmula:



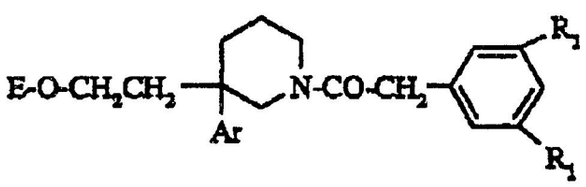
(II)

en la cual Ar es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 y E representa el hidrógeno o un grupo O-protector, con un derivado funcional de un ácido de fórmula:



(III)

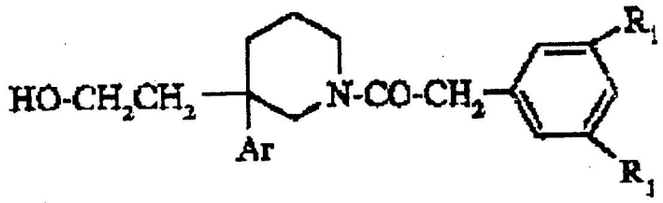
en la cual R_1 es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula:



(IV) ;

2a) eventualmente, cuando E representa un grupo protector, se lo elimina por acción de un ácido o de una base, para obtener

el alcohol de fórmula:

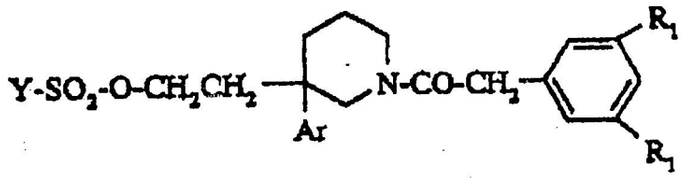


(IV, E = H) ;

3a) se trata el alcohol obtenido en la etapa 1a) o en la etapa 2a) de fórmula (IV, E = H) con un compuesto de fórmula:

$$Y\text{-}SO_2\text{-}Cl \quad (V)$$

en la cual Y representa un grupo metilo, fenilo, tolilo, trifluorometilo, para obtener un compuesto de fórmula:



(VI) ;

4a) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula:



(VII)

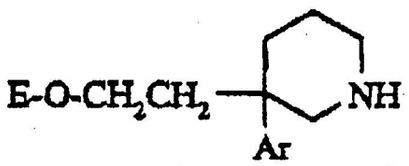
en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1;

5a) y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

17. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, de sus

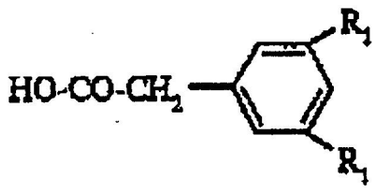
sales, sus solvatos y/o sus hidratos, caracterizado porque:

1b) se trata un compuesto de fórmula:



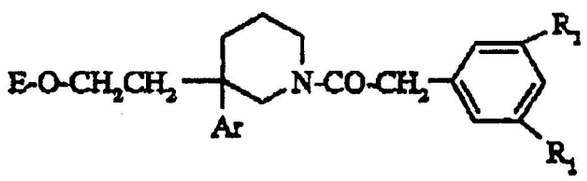
(II)

en la cual Ar es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 y E representa el hidrógeno o un grupo O-protector, con un derivado funcional de un ácido de fórmula:



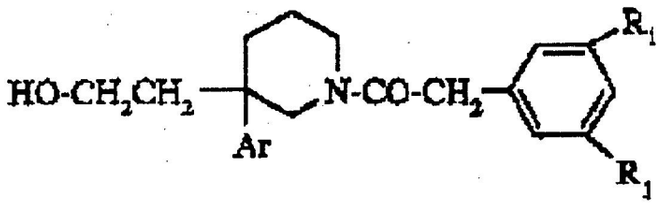
(III)

en la cual R_1 es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula:



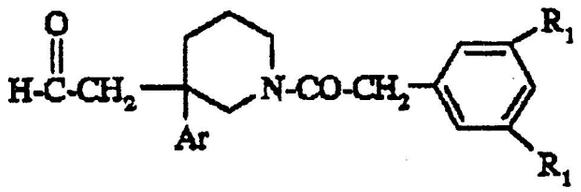
(IV) ;

eventualmente, cuando E representa un grupo protector, se lo elimina por acción de un ácido o de una base, para obtener el alcohol de fórmula:



(IV, E = H) ;

2b) se oxida el compuesto de fórmula (IV, E = H) así obtenido para preparar un compuesto de fórmula:



(VIII) ;

3b) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula:



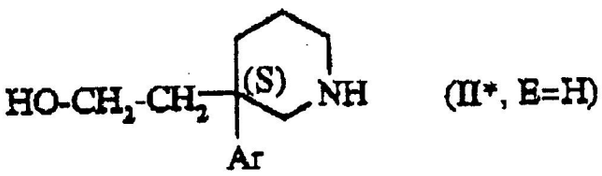
(VII)

en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, en presencia de un ácido, luego se reduce la sal de iminio formada intermediariamente por medio de un agente reductor;

4b) y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

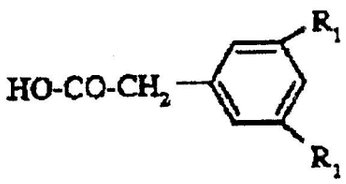
18. Procedimiento estereoespecífico para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, con la configuración (S), de sus sales, de sus solvatos y/o hidratos, caracterizado porque:

1d) se trata el isómero (S) de un compuesto de fórmula:



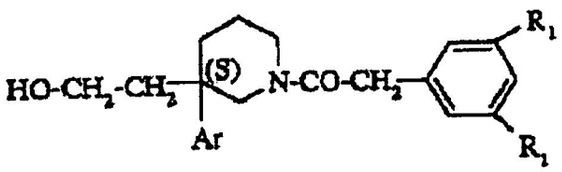
(II*, E=H)

en la cual Ar es tal como se define para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con un derivado funcional del ácido de fórmula:



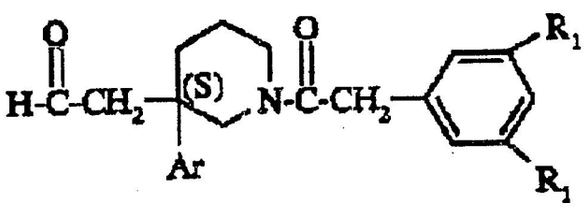
(III)

en la cual R_1 es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula:



(IV*, E=H);

2d) se oxida el compuesto de fórmula (IV*) para obtener un compuesto de fórmula:



(VIII*)

3d) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VIII*) con un compuesto de fórmula:



(VII) ;

en la cual X es

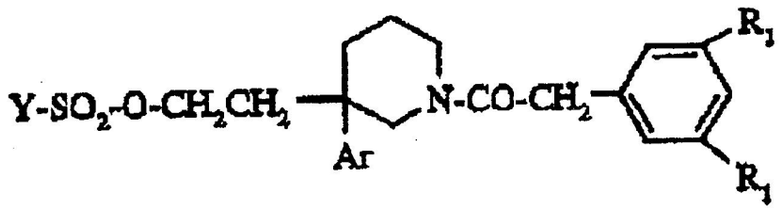
tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1,

en presencia de un ácido, luego de lo cual se reduce la sal de iminio formada intermediariamente por medio de un agente reductor;

4d) y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

19. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, de sus sales, sus solvatos y/o hidratos, caracterizado porque:

se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



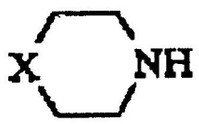
(VI) ;

en la cual:

- Ar representa un fenilo monosustituido o disustituido por un átomo de halógeno; un (C_1-C_3)alquilo;

- Y representa un grupo metilo, fenilo, tolilo o trifluorometilo;
- R_1 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un (C_1-C_3)alquilo o un trifluorometilo;

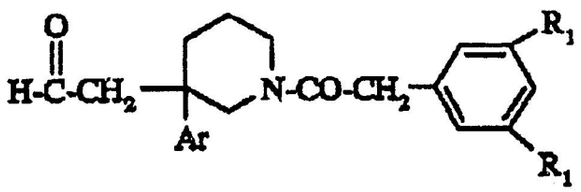
con un compuesto de fórmula:



(VII) ;

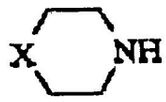
en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

20. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, de sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos, caracterizado porque: se hace reaccionar el compuesto de fórmula:



(VIII) ;

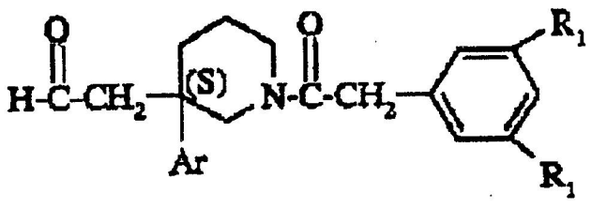
en la cual Ar y R_1 son tal como se definieron para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula:



(VII) ;

en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, en presencia de un ácido, luego de lo cual se reduce la sal de iminio formada intermediariamente por medio de un agente reductor y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

21. Procedimiento estereoespecífico para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, con la configuración (S), de sus sales, de sus solvatos y/o hidratos, caracterizado porque:
se hace reaccionar el compuesto de fórmula:



(VIII*)

en la cual Ar y R_1 son tales como se definieron para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula:



(VII) ;

en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, en presencia de un ácido, luego de lo cual se reduce la sal de iminio formada intermediariamente por medio de un agente reductor y eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

22. Compuesto de fórmula:



(VII) ;

en la cual:

- X representa un grupo R_2-N; un grupo R_2-CH;
- R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$;
- R_3 y R_4 representan el mismo radical elegido entre un metilo, un etilo, un n-propilo o un n-butilo;
- o bien R_3 y R_4 junto con el átomo de carbono al que están enlazados constituyen un (C_3-C_6)cicloalquilo;
- R_5 y R_6 representan cada uno independientemente un hidrógeno; un (C_1-C_3)alquilo
- o bien R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados constituyen un radical heterocíclico elegido entre el acetidin-1-ilo, el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo, el tiomorfolin-4-ilo o el perhidroacepin-1-ilo;

y sus sales con ácidos minerales u orgánicos.

23. Composición farmacéutica que comprende como principio

activo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.

24. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, que contiene de 0,1 a 1000 mg de principio activo, en forma de unidad de dosaje, en la cual el principio activo está mezclado con por lo menos un excipiente farmacéutico.

25. Utilización de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o de una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables para la preparación de medicamentos destinados a tratar toda clase de patología donde la Sustancia P y los receptores NK_1 humanos están implicados.

26. Utilización de acuerdo con la reivindicación 25, para la preparación de medicamentos destinados a tratar las patologías del sistema respiratorio, gastrointestinal, urinario, inmunitario, cardiovascular, del sistema nervioso central, así como el dolor, la migraña, las inflamaciones, las náuseas y los vómitos, las enfermedades de la piel.

27. Utilización de acuerdo con la reivindicación 26 para la preparación de medicamentos destinados a tratar la bronquitis crónica obstructiva, el asma, la incontinencia urinaria, el síndrome del colon irritable, la enfermedad de Crohn, las colitis ulcerativas, la depresión, la ansiedad.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00338757 00000000 Folios: 101
Fecha (AMD): 2020-02-10 14:59:39
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

102
101

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de Invención ☐ **Modelo de Utilidad** ☐

☐	Nombre e identificación del solicitante	☐
☐	Nombre e identificación del inventor	☐
☐	Título o nombre de la invención	☐
☐	Descripción	☐
☐	Reivindicaciones	☐
☐	Resumen	☐
☐	Comprobante de pago	☐

COMPLETA INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

☐	Nombre e identificación del solicitante
☐	Nombre e identificación del inventor o diseñador
☐	Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
☐	Representación gráfica
☐	Comprobante de pago

COMPLETA INCOMPLETA

FIRMA RESPONSABLE

Fecha_____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

103
102

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-8757.

Fecha: 11 de febrero del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 7 de septiembre de 1999

del folio 109.113 **al folio** 109.119 **del libro de Protocolo**

Nº 382 **obra el poder Nº** 19670 **conferido por** SANOFI-SINTHELABO

domiciliado(a) en Paris- Francia

al doctor Jose LLoreda Camacho y/o Alfonso Lloreda Camacho y/o Jose Antonio LLoreda

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos

Facultad para desistir Y Sustituir Si.

Revisado_____.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

104
103
2000-02-11
430.

EXPEDIENTE 0-8757

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses,** contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la perdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [x]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,11 de febrero del 2000

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 107
2000-05-04
430.
104

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE N°00008757
CONCEPTO TÉCNICO N° 675 **IPC:A61K 31/415, 31/16**

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI X NO ❑	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI X NO ❑	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI X NO ❑	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI X NO ❑	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI X NO ❑	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI X NO ❑	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI X NO ❑	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI X NO ❑	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI X NO ❑	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI ❑ NO ❑	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI X NO ❑	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI X NO ❑	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI X NO ❑	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ❑ NO x ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 04 de mayo de 2000

202012

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia