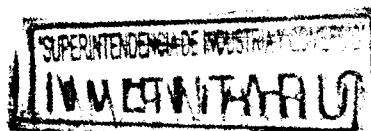




Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

0. 2000-29684



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No. **2000-29684**

TÍTULO "INHIBIDORES DE LA RENINA."

SUBTÍTULO DERIVADOS DE TETRAHIDROQUINOLIN PIPERIDINA

CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K^{31/445}, ^{31/47}.

INVENTOR

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

DIRECCION

BASILEA, SUIZA

AGENTE

JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. #10.784
CODIGO 231

BOGOTA, D.C.

25 ABR. 2000



DE
DE
ON

SUPERINTENDENCIA
INDUSTRIA Y COMERCIO
CALLE 100 No. 100-100
BOGOTÁ, D.C. 110010
TELÉFONO 261 1111
FAX 261 1111

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social F.HOFFMANN-LA ROCHE AG. sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suiza

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio SUIZA

Departamento o Estado _____

Dirección 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Suiza

Ciudad BASLE Teléfono 00941 61688 1111

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

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

Ciudad BOGOTA Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Volker Breu, Daniel Bur, Hans-Peter Märki, Eric Vieira y Wolfgang Wostl.

Identificación 7 Belchenstrasse D-79418 Schliengen, Alemania; 51 Froburgstrasse CH-4052 Basle, Suiza; 75 Seltisbergerstrasse CH-4059 Basle, Suiza; 63 Burgfelder-

Dirección mattweg CH-4123 Allschwil, Suiza y 2 Im Strick D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania.

Ciudad Schliengen,Basle, Allschwil,Grenzach-Wyhlen Teléfono 00941 61688 1111

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(A) Título de la Invención " INHIBIDORES DE LA RENINA".

PRIORIDAD INDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(32) Fecha 27-04-99 (31) No. Solicitud 99108200.9

Para _____ meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

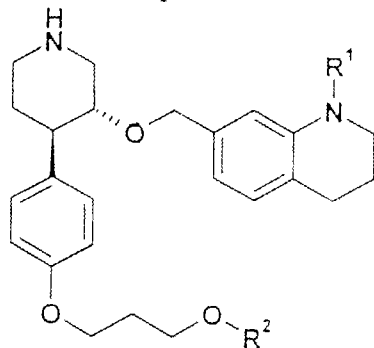
(51) CIP

ACIONAL

A.61k³¹/445, 31/47

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en donde R¹ y R² son como se ha definido en la descripción y reivindicaciones y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con la restenosis, glaucoma, infarto cardíaco, presión sanguínea elevada y lesiones en el órgano final, p.e. insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 15.256 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$ 608.000,00 | ☒ |
| 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 | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☐ |
| 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 INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP.No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECEIVED
INDUSTRIA Y COMERCIO
BOGOTA
ABRIL 11 2000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 23,491
FECHA : ABRIL 11 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	1000355	6,080,000.00
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	1000356	5,042,000.00

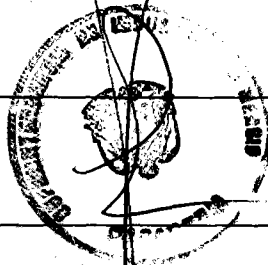
***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



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 Tratado de Amistad y Comercio suscrito el 14 de Marzo de 1908 entre Suiza y Colombia, que establece la "Cláusula de la Nación más favorecida".

Suiza, que constituye uno de los países signatarios de la Convención Europea de Patentes vigente desde el 7 de octubre de 1977, convención en virtud de la cual se expiden las Patentes Europeas, es uno de los países respecto de los cuales se ha solicitado la correspondiente patente (**Solicitud No. (991082C0.9)**), tal como se desprende del texto de la solicitud en relación con la cual reclamo prioridad.

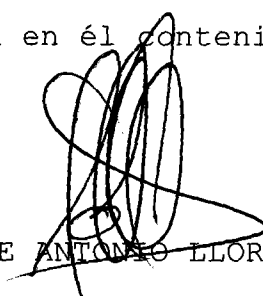
- b) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante 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 (referidos 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.

- c) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "**Trato de la nación más favorecida**" para los países Miembros del mismo.
- d) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó **la solicitud cuya prioridad 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. 15.256. 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.



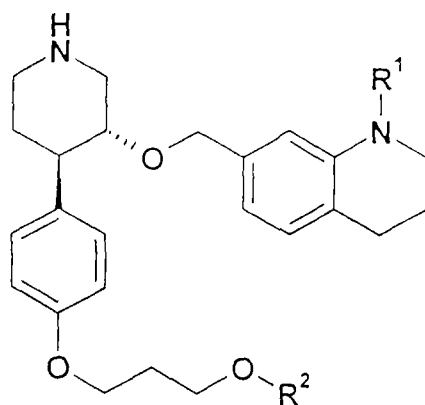
JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

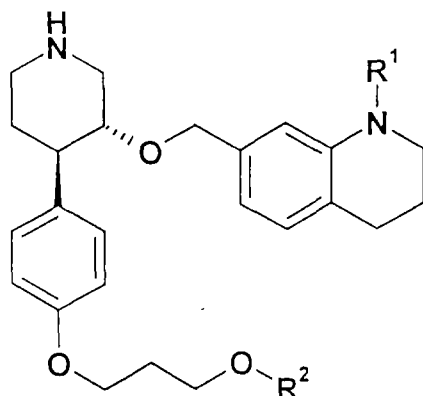


I

en donde R¹ y R² son como se ha definido en la descripción y reivindicaciones y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con la restenosis, glaucoma, infarto cardíaco, presión sanguínea elevada y lesiones en el órgano final, p.e. insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperidina, su fabricación y su uso como medicamentos. En particular, la invención se refiere a nuevos derivados de piperidina de fórmula general I

5



10

en donde

15

- R¹ es a) -(CH₂)_k-N(R³,R⁴) y en donde k es 2, 3 ó 4;
 b) -(CH₂)_k-O-R³, en donde k es 2, 3 ó 4;
 c) -(CH₂)_m-R⁵, en donde m es 1 ó 2; ó
 d) -(CH₂)_l-R⁶, en donde l es 1, 2 ó 3;

20

R² es cicloalquilalquilo inferior, 1,1,1-trifluoroetilo, fenilo o bencilo, en donde el grupo fenilo o bencilo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 halógeno, ciano, alcoxilo C₁-C₃ o nitro;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

25

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alquil-C₁-C₃-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil-C₁-C₃-aminosulfonilo, alquil-C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil-C₁-C₃-carbonilo, trifluorometilcarbonilo, trifluorometilsulfonilo,

aminocarbonilo;

R⁵ es alcoxi-C₁-C₃-carbonilo, aminocarbonilo, alquil-C₁-C₃-aminocarbonilo, dialquil-C₁-C₃-aminocarbonilo o ciano;

5 R⁶ es imidazolilo o triazolilo; con la condición de que si el imidazolilo o triazolilo está unido vía un enlace C-N, 1 es 2 ó 3;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 La presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante.

Los derivados de piperidina de la presente invención poseen una actividad inhibidora sobre el enzima natural
15 renina. Pueden por tanto ser utilizados en el tratamiento de trastornos que estén asociados con la restenosis, glaucoma, infarto cardíaco, presión sanguínea elevada y lesiones en el órgano final, p.e. insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal. De acuerdo con ello, la presente invención
20 se refiere a un método para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades que están asociadas con la restenosis, glaucoma, infarto cardíaco, presión sanguínea elevada y lesiones en el órgano final, p.e. insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, el cual método comprende administrar un compuesto de fórmula (I) a un ser humano o un
25 animal. Además, la presente invención se refiere al uso de estos compuestos para la preparación de medicamentos para el tratamiento de trastornos que están asociados con la

restenosis, glaucoma, infarto cardíaco, presión sanguínea elevada y lesiones en el órgano final, p.e. insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.

La presente invención se refiere también a procesos
5 para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

WO 97/09311 describe derivados de piperidina de estructura similar. Sin embargo, estos compuestos de tipo tetrahydroquinolina muestran potencias bajas in vitro.

A menos que se indique lo contrario se exponen las
10 siguientes definiciones para ilustrar y definir el significado y ámbito de los diversos términos utilizados en la presente invención.

En esta especificación el término "inferior" se utiliza para designar un grupo que consta de uno a siete, preferentemente de uno a cuatro átomo(s) de carbono.
15

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a veinte átomos de carbono, preferentemente de uno a dieciséis átomos de carbono.

El término "alquilo inferior" se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a siete átomos de carbono, preferentemente de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ejemplifica además por radicales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo y similares.
20
25

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomo(s) de carbono, preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un radical carbonado alifático saturado monovalente de cadena ramificada o lineal de 1 a 5, preferentemente 1 a 4 átomo(s) de carbono que tiene un radical carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomo(s) de carbono, preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y iodo, siendo preferidos el flúor y cloro.

El término "alcoxilo" se refiere al grupo $R'-O-$, en donde R' es un alquilo.

El término "alquilsulfonilo" se refiere al grupo $-SO_2-R'$, en donde R' es alquilo inferior.

El término "aminosulfonilo-" se refiere al grupo NH_2-SO_2- .

El término "alquilaminosulfonilo" se refiere al grupo $R'-NH-SO_2-$ en donde R' es alquilo.

El término "alquilaminocarbonilo" se refiere al grupo $R'-NH-C(O)-$, en donde R' es alquilo.

El término "alquilcarbonilo" se refiere al grupo $R'-C(O)-$, en donde R' es alquilo.

El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo $H_2N-C(O)-$.

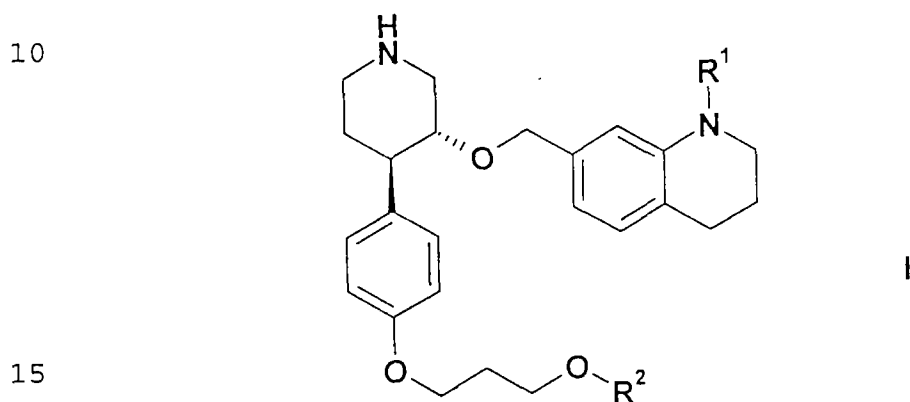
El término "alcoxycarbonilo" se refiere al grupo $R'-C(O)-$, en donde R' es un alcoxilo.

El término "di-alquilaminocarbonilo" se refiere al grupo $R'R''N-C(O)-$, en donde R' y R'' son alquilo.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos

inorgánicos u orgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares, que nos son tóxicos para organismos vivos.

De forma más detallada, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en donde

- R^1 es a) $-(CH_2)_k-N(R^3, R^4)$ y en donde k es 2, 3 ó 4;
 b) $-(CH_2)_k-O-R^3$, en donde k es 2, 3 ó 4;
20 c) $-(CH_2)_m-R^5$, en donde m es 1 ó 2; ó
 d) $-(CH_2)_l-R^6$, en donde l es 1, 2 ó 3;

R^2 es cicloalquilalquilo inferior, 1,1,1-trifluoroetilo, fenilo o bencilo, en donde el grupo fenilo o bencilo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 halógeno, ciano, alcoxilo C_1-C_3 o nitro;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , alquil- C_1-C_3 -sulfonilo,

aminosulfonilo, alquil-C₁-C₃-aminosulfonilo, alquil-C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil-C₁-C₃-carbonilo, trifluorometilcarbonilo, trifluorometilsulfonilo, aminocarbonilo;

5 R⁵ es alcoxi-C₁-C₃-carbonilo, aminocarbonilo, alquil-C₁-C₃-aminocarbonilo, dialquil-C₁-C₃-aminocarbonilo o ciano;

R⁶ es imidazolilo o triazolilo; con la condición de que si el imidazolilo o triazolilo está unido vía un enlace C-N, l es 2 ó 3;

10 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) poseen por lo menos dos átomos de carbono asimétricos pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros o racematos, en los que la configuración relativa de los dos sustituyentes del anillo de piperidina debe ser trans como se muestra en la fórmula (I). La invención abarca todas estas formas.

Más en particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) citada, en donde R¹ es-(CH₂)_k-N(R³,R⁴), preferentemente -(CH₂)₂-N(R³,R⁴). Aún más preferentemente, R¹ es etilacetamida. El residuo R³ preferido para estas especies es hidrógeno.

En otra realización preferente de la presente invención R¹ es-(CH₂)_k-O-R³ en donde k es 2, 3 ó 4, más preferentemente compuestos en donde R¹ es-(CH₂)₂-O-R³ ó -(CH₂)₃-O-R³, todavía más preferentemente, -(CH₂)₃-O-R³, p.e. compuestos en donde R¹ es metoxipropilo o hidroxipropilo. El residuo R³ preferente para estas especies es hidrógeno y alquilo C₁-C₃,

más preferentemente hidrógeno y metilo.

Además, la presente invención se refiere a compuestos en donde R^2 es bencilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado independientemente entre 1-3 halógenos, ciano, alcoxilo C_1-C_3 o nitro, preferentemente, R^2 es bencilo
5 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado independientemente entre 1-3 alcoxilo C_1-C_3 , p.e. metoxilo, y más preferentemente sustituido con un grupo alcoxilo C_1-C_3 , p.e. un grupo metoxilo. En una realización preferente, el susti-
10 tuyente anterior, p.e. un grupo metoxilo, en posición orto respecto al sustituyente que proporciona la conexión con la fenilpiperidina de los compuestos de fórmula (I).

En otra realización preferente de la presente invención R^2 es bencilo sustituido con 1-3 grupos alcoxilo C_1-C_3 y
15 1-3 halógenos. Preferentemente, el grupo bencilo está sustituido por un grupo alcoxilo C_1-C_3 y 1-3 halógenos. En una realización más preferente, el grupo alcoxilo es metoxilo y está en posición orto al sustituyente que proporciona la conexión con la fenilpiperidina de los compuestos de fórmula
20 la (I), y el halógeno es flúor.

En otra realización preferente, R^4 es alquil- C_1-C_3 -sulfonilo, aminosulfonilo, alquil- C_1-C_3 -carbonilo, trifluorometilcarbonilo, trifluorometilsulfonilo, aminocarbonilo o alquil- C_1-C_3 -carbonil, más preferentemente metanosulfonilo,
25 aminosulfonilo, acetilo, trifluoroacetilo, trifluorometanosulfonilo o aminocarbonilo, aún más preferentemente alquil- C_1-C_3 -carbonilo, y con la mayor preferencia acetilo.

En otra realización preferente adicional, R^5 es ciano

o aminocarbonilo y R⁶ es imidazolilo.

La invención describe especialmente compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionados entre

- 5 1. (3R,4R)-N-[2-[7-[4-[4-[3(2-metoxi-benciloxi)propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-acetamida;
2. Ácido (3R,4R)-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-acético etil éster;
- 10 3. (3R,4R)-2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-acetamida;
4. (3R,4R)-3-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-propan-1-ol;
- 15 5. (3R,4R)-2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etanol;
- 20 6. ácido (3R,4R)-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-acético metil éster;
7. ácido (3R,4R)-3-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-propiónico metil éster;
- 25 8. (3R,4R)-[3-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-propil]-metil-amina;

-10-

9. (3R,4R) - [2 - [7 - [4 - [4 - [3 - (2-metoxi-benciloxi) -propoxi] -
fenil] -piperidin-3-iloximetil] -3,4-dihidro-2H-
quinolin-1-il] -etil] -metil-amina;
10. (3R,4R) -3 - [7 - (4 - [4 - [3 - (2-metoxi-benciloxi) -propoxi] -
5 fenil] -piperidin-3-iloximetil) -3,4-dihidro-2H-
quinolin-1-il] -propilamina
11. (3R,4R) -N - [3 - [7 - (4 - [4 - [3 - (2-metoxi-benciloxi) -
propoxi] -fenil] -piperidin-3-iloximetil) -3,4-dihidro-
2H-quinolin-1-il] -propil] -acetamida;
- 10 12. (3R,4R) -4 - [7 - (4 - [4 - [3 - (2-metoxi-benciloxi) -propoxi] -
fenil] -piperidin-3-iloximetil) -3,4-dihidro-2H-
quinolin-1-il] -butilamina;
13. (3R,4R) -1 - (2-imidazol-1-il-etil) -7 - (4 - [4 - [3 - (2-metoxi-
benciloxi) -propoxi] -fenil] -piperidin-3-iloximetil) -
15 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
14. (3R,4R) -7 - [4 - [4 - [3 - (2-metoxi-benciloxi) -propoxi] -
fenil] -piperidin-3-iloximetil) -1 - (3-metoxi-propil] -
1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
15. (3R,4R) -2 - [7 - [4 - [4 - [3 - (2-metoxi-benciloxi) -propoxi] -
20 fenil] -piperidin-3-iloximetil] -3,4-dihidro-2H-
quinolin-1-il] -etilamina;
16. (3R,4R) - [7 - (4 - [4 - [3 - (2-metoxi-benciloxi) -propoxi] -
fenil] -piperidin-3-iloximetil) -3,4-dihidro-2H-
quinolin-1-il] -acetonitrilo;
- 25 17. (3R,4R) -7 - [4 - [4 - [3 - (2-metoxi-benciloxi) -propoxi] -
fenil] -piperidin-3-iloximetil] -1 - (2-metoxi-etil) -
1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
18. (3R,4R) -N - [2 - [7 - [4 - [4 - [3 - (2-metoxi-benciloxi) -

propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-
2H-quinolin-1-il]-etil]-metanosulfonamida;

19. (3R,4R)-N-[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-
propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-
5 2H-quinolin-1-il]-etil]-sulfamida;

20. (3R,4R)-[2-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-
fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-
quinolin-1-il]-etil]-dimetil-amina;

21. (3R,4R)-[[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-
10 fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-
quinolin-1-il]-etil]-urea;

22. (3R,4R)-2,2,2-trifluoro-N-[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-
benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-
3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-acetamida;

15 23. (3R,4R)-7-[4-[4-(3-ciclopropilmetoxi-propoxi)-fenil]-
piperidin-3-iloximetil]-1-(3-metoxi-propil)-1,2,3,4-
tetrahidro-quinolina; y

24. (3R,4R)-1-(3-metoxi-propil)-7-[4-[4-[3-(2,2,2-
trifluoro-etoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-
20 iloximetil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un compuesto de especial preferencia es la (3R,4R)-
N-[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-
piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-
25 etil]-acetamida y sales farmacéuticamente aceptables del
mismo.

Otros compuestos especialmente preferidos son
(3R,4R)-3-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-

piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-
propan-1-ol y (3R,4R)-7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-
propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-1-(3-metoxi-
propil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina y sales farmacéutica-
5 mente aceptables de los mismos.

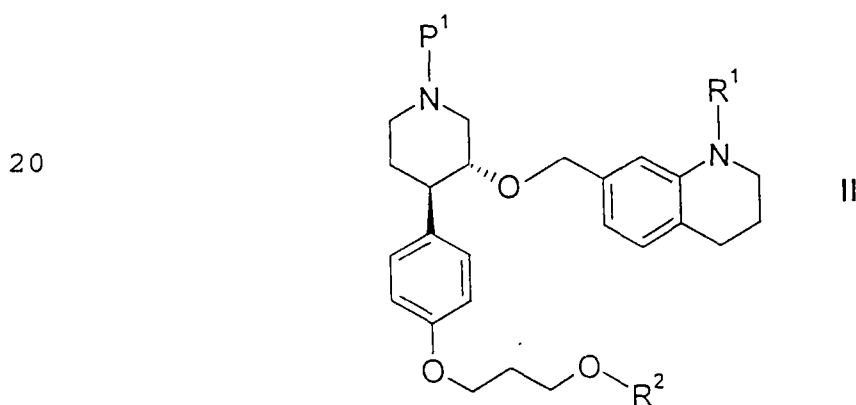
La invención se refiere también a composiciones far-
macéuticas que comprenden un compuesto como se ha definido
anteriormente y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente
aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir
10 además uno o más compuestos activos contra la restenosis,
glaucoma, infarto cardíaco, presión sanguínea elevada y
lesiones en el órgano final, p.e. insuficiencia cardíaca e
insuficiencia renal. Ejemplos de estos compuestos adiciona-
les son los inhibidores del enzima que convierte la angio-
15 tensina, p.e. captopril, lisinopril, enalapril y cilaza-
pril; antagonistas del receptor de angiotensina-(1), p.e.
lorsartan y valsartan; diuréticos, p.e. hidroclorotiazida,
mefrusid y furosemid; antagonistas del receptor de la endo-
telina, p.e. bosentan; inhibidores del enzima que convierte
20 la endotelina o inhibidores de las endopeptidasas neutras;
bloqueantes de los canales de calcio (antagonistas), p.e.
nifedipina, verapamil, y diltiazem; nitratos, p.e. glice-
roltrinitratos(nitroglicerina) y isosorbid-dinitratos; blo-
queantes de receptores beta, p.e. carvedilol, alprenolol y
25 propranolol; antagonistas del alfa-1 adrenoceptor, p.e.
prazosina y terazosina; y reserpina.

Una realización adicional de la presente invención
se refiere al uso de un compuesto según la definición ante-

rior para la preparación de medicamentos que comprenden un compuesto según la definición anterior para el tratamiento o profilaxis de restenosis, glaucoma, infarto cardíaco, presión sanguínea elevada y lesiones en el órgano final, p.e. insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.

Una realización adicional de la invención se refiere a un método para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de trastornos en los que la renina desempeña un papel patológico significativo, especialmente la restenosis, glaucoma, infarto cardíaco, presión sanguínea elevada y lesiones en el órgano final, p.e. insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, el cual método comprende administrar un compuesto según la definición anterior a un ser humano o un animal.

Los compuestos según la definición anterior pueden fabricarse por escisión del grupo protector a partir de un compuesto de fórmula (II)



25 en que P^1 representa un grupo protector y los símbolos restantes tienen el significado dado anteriormente.

La escisión de un grupo protector P^1 puede llevarse a cabo de una forma conocida per se. Ejemplos de grupos pro-

tectores P¹ son los grupos protectores de aminas usuales tales como tert-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, alquilsililalquilocarbonilo como 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, y tricloroetoxicarbonilo.

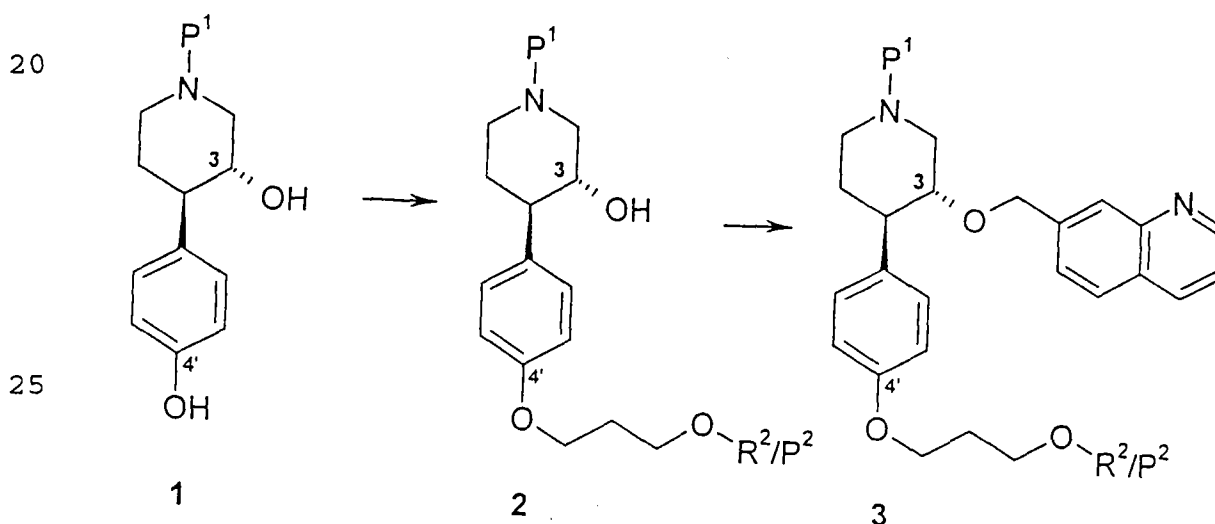
La escisión de estos grupos protectores puede efectuarse mediante hidrólisis ácida o básica, mediante métodos reductivos o por medio de ácidos de Lewis o sales de fluoruro. Para la hidrólisis ácida se utiliza ventajosamente una disolución de un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares en un disolvente o mezcla de disolventes inerte. Disolventes adecuados son los alcoholes como el metanol o etanol, éteres como el tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos clorados como el cloruro de metileno, y similares. Los hidróxidos de metal alcalino y carbonatos de metal alcalino como el hidróxido potásico o hidróxido sódico o carbonato potásico o carbonato sódico, aminas orgánicas como la piperidina, y similares pueden utilizarse para la hidrólisis básica. Los disolventes orgánicos inertes antes mencionados para la hidrólisis ácida pueden utilizarse como solubilizantes. La temperatura de reacción para la hidrólisis ácida y básica puede variarse en un rango de 0°C a la temperatura de reflujo, llevándose a cabo la reacción preferentemente entre alrededor de 0°C y temperatura ambiente. El grupo tert-butoxicarbonilo se escinde de forma conveniente con ácido clorhídrico, cloruro de hidrógeno, ácido trifluoroacético o ácido fórmico en presencia o ausencia de

un disolvente inerte.

Además, el grupo tert-butoxicarbonilo puede ser escindido por medio de bromuro de zinc anhidro en presencia de un disolvente inerte, preferentemente cloruro de metileno. La escisión del grupo tricloroetoxicarbonilo puede realizarse de forma ventajosa reductivamente con zinc en ácido acético glacial. La temperatura de reacción puede estar en un rango de 0°C a 40°C, llevándose a cabo la reacción preferentemente a temperatura ambiente. La escisión del grupo 2-(trimetilsilil)etoxicarbonil puede efectuarse por medio de iones fluoruro en presencia de un disolvente inerte como el acetonitrilo, dimetil sulfóxido, dimetilformamida o tetrahidrofurano, preferentemente por medio de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano, a temperaturas entre 15

Los compuestos de fórmula(II) pueden prepararse según el siguiente esquema:

Esquema I



ten modificaciones estructurales adicionales en una etapa posterior de la síntesis. Pueden considerarse como agentes alquilantes cloruros, bromuros, ioduros, tosilatos o mesilatos. La unión selectiva con el alcohol fenólico se efectúa según métodos de alquilación que son conocidos per se en presencia de una base como el carbonato potásico en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción, tal como p.e. un éter como el tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, o disolventes polares como la N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona, metil-etil-cetona o piridina a temperaturas entre 0°C y 140°C.

Los compuestos de fórmula general 3 y 4 pueden obtenerse a partir de 2 mediante la alquilación con un derivado de quinolina o tetrahydroquinolina adecuado que lleva un grupo metileno en posición 7 funcionalizado con un grupo saliente, tal como un bromuro, cloruro, un grupo tosiloxi o mesiloxi. La alquilación del alcohol secundario se efectúa según métodos que son conocidos per se, por ejemplo en un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción como los disolventes de tipo éter, como el tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, o en N,N-dimetil-formamida o dimetilsulfóxido, en presencia de una base formadora de alcoholatos, como el hidruro sódico o el tert-butóxido potásico, a temperaturas entre 0°C y 40°C. Pueden utilizarse como agentes alquilantes un derivado de quinolina o tetrahydroquinolina adecuado que lleva un grupo metileno en posición 7 funcionalizado con un grupo saliente, tal como un bromuro, cloruro, un grupo tosiloxi o mesiloxi. Como derivado de

quinolina adecuado puede utilizarse preferentemente hidrobromuro de 7-bromometil-quinolina [J. Am. Chem. Soc. 77, 1054(1955)]. En el caso de derivados de tetrahydroquinolina como agentes alquilantes el nitrógeno puede estar sustituido por un grupo protector o por un sustituyente como se desea finalmente o adecuado como intermedio.

Los derivados de quinolina de fórmula general 3 pueden reducirse a derivados de tetrahydroquinolina de fórmula general 4 utilizando borohidruro sódico en presencia de una sal de níquel(II) -ó cobalto(II)- en una disolución alcohólica, p.e. en metanol o en etanol, a temperaturas entre 0°C y 40°C.

En caso de que el sustituyente 4' introducido contenga una función protectora P² y no represente el sustituyente final deseado, la función protectora, p.e. un grupo tetrahidropiranyl, puede eliminarse tras la introducción de la unidad quinolinil-metil. El alcohol primario desprotegido puede transformarse a continuación en un tosilato, un mesilato o un haluro adecuado y hacerse reaccionar con un alcoholato como el ciclopropilmetanolato o trifluoroetanolato en un disolvente etéreo, como el tetrahydrofurano, o en N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido para dar el sustituyente 4' deseado.

La N-alquilación de la porción tetrahydroquinolina en los compuestos de fórmula general 4 puede llevarse a cabo con un agente alquilante como un halo-, tosiloxi- o mesiloxi-alcohol o alquiléter, un éster halo-acético, una amida halo-acética, un halo-acetonitrilo, un éster halo-

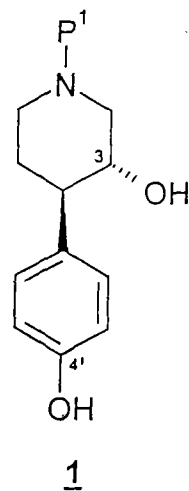
propiónico o una halo-N-alquil-amida en presencia de una base como hidruro sódico, hidrógenofosfato disódico, carbonato sódico o trietilamina, en disolventes como tolueno, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona, metil-etil-cetona, N-metil-pirrolidona o piridina a temperaturas entre 0°C y 140°C, y eventualmente en presencia de catalizadores que pueden ser sales de ioduro inorgánicas como el ioduro sódico, ioduro de litio, preferentemente ioduro potásico, o sales de ioduro orgánicas como el ioduro de tetrametilamonio o tetrabutilamonio.

Los agentes alquilantes utilizados pueden contener bien el sustituyente deseado completo o opcionalmente grupos funcionales protegidos de forma adecuada, que permitan modificaciones estructurales adicionales en una etapa posterior de la síntesis. Las variaciones estructurales adicionales pueden incluir i) reducción de una función nitrito a una función amino ó ii) transformación de un alcohol en una amina o una azida. La reducción del nitrito puede efectuarse utilizando borohidruro sódico en presencia de una sal de níquel(II) - o cobalto(II)- en un disolvente alcohólico, como el metanol o etanol, a temperaturas entre 0°C y 40°C. La amina resultante puede ser objeto de derivatización adicional por medio de métodos bien conocidos en la bibliografía, p.e. por transformación en una amida, una sulfonamida, una urea o un derivado de sulfonil urea. La transformación de un alcohol en una amina o una azida puede efectuarse mediante la transformación del alcohol en un haluro, mesilato o tosilato y posterior substitución por

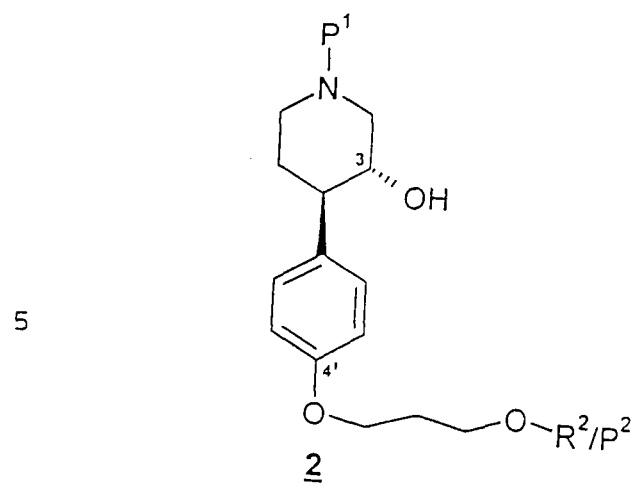
una amina primaria, secundaria o terciaria o substitución por un grupo azida, el cual puede reducirse a continuación a una amina primaria mediante métodos bien conocidos en la bibliografía.

5 La eliminación final del grupo protector Boc- P^1 puede realizarse en presencia de ácidos, tales como el clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético en varios disolventes, tales como alcoholes y mezclas alcohol/agua, éteres e hidrocarburos clorados. El grupo protector Boc- puede eliminarse también con bromuro de zinc anhidro en disolventes inertes, como el diclorometano o 1,2-dicloroetano.

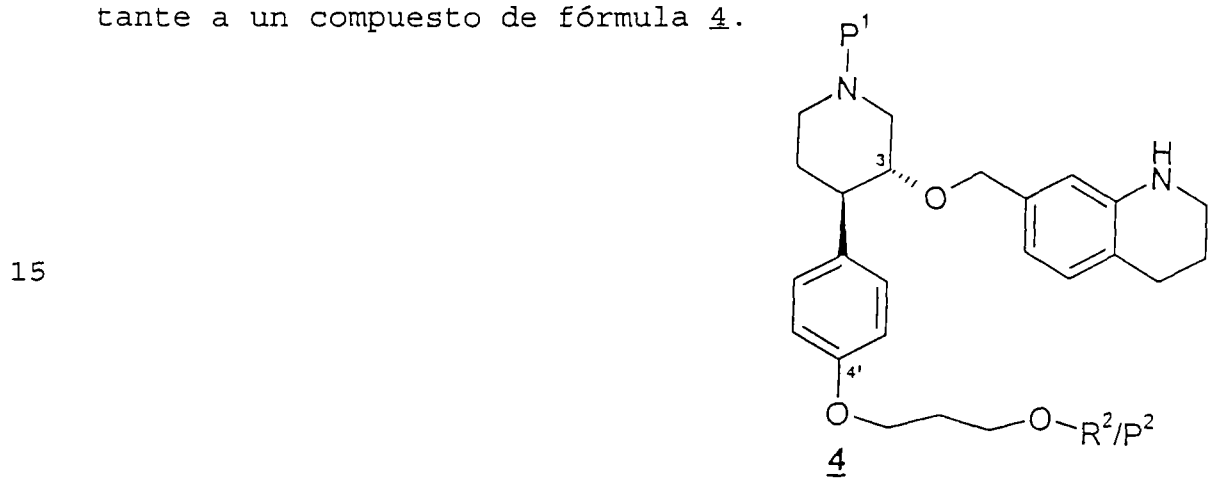
De acuerdo con ello, la presente invención comprende un proceso como el anteriormente descrito que incluye la
15 reacción de un compuesto de fórmula 1



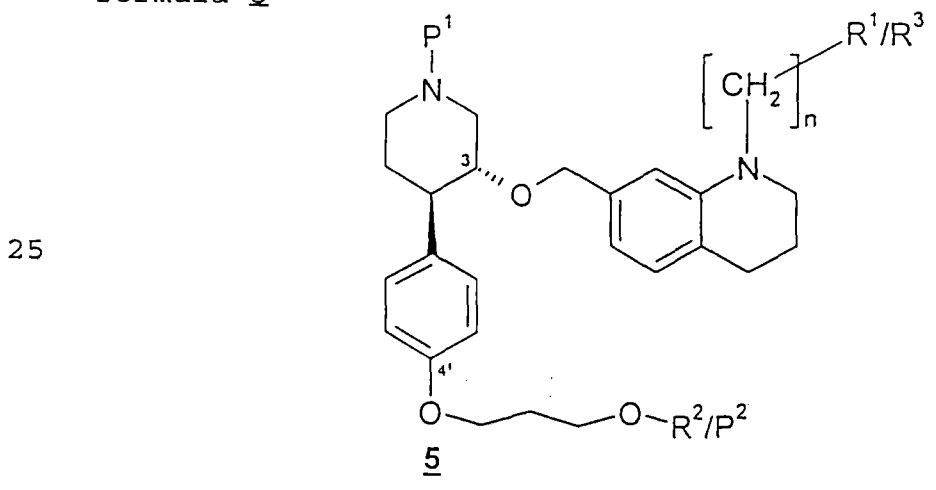
20 en donde P^1 es tal como se ha definido antes, con un derivado activado de fórmula $-(CH_2)_3-R^2/P^2$ en donde R^2 es tal como se ha definido antes y P^2 es un grupo protector de R^2 ; seguida de la reacción del compuesto resultante de fórmula
25 2



con un derivado de quinolina o tetrahydroquinolina
 activado que lleva un grupo metileno en posición 7 y opcio-
 10 nalmente la reducción del producto de tipo quinolina resul-
 tante a un compuesto de fórmula 4.



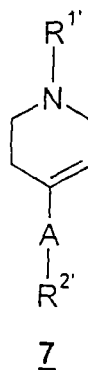
seguida de la N-alquilación de un compuesto de fór-
 20 mula 4 con un agente alquilante para dar un compuesto de
 fórmula 5



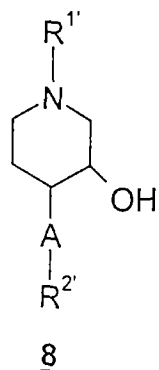
en donde $(CH_2)_n-R^1/R^3$ representa R^1 tal como se ha definido antes, opcionalmente incorporando un grupo protector adicional, y opcionalmente seguida de la escisión de cualquier grupo protector para dar compuestos de fórmula (I) tal como se ha definido antes .

Los compuestos de partida 1 son conocidos en el campo y pueden prepararse según métodos descritos en WO97/09311 o según la siguiente reacción:

Compuestos de fórmula 7



en donde A es arileno, p.e. fenilo; $R^{1'}$ es $-C^*R^{3'}R^{4'}R^{5'}$; $R^{2'}$ es -O-alquilo, -O-cicloalquilo, -O-alquenilo, -O-arilo, -O-aralquilo, -O-aralcoxialquilo, -O-alquilsulfonilo, -O-arilsulfonilo, cloro, bromo o iodo; $R^{3'}$ es hidrógeno; $R^{4'}$ es arilo; $R^{5'}$ es alquilo, cicloalquilo, arilo, alcoxialquilo o hidroxialquilo; y C^* es un átomo de carbono asimétrico; se hidroboran para dar compuestos de fórmula 8



opcionalmente seguida por el aislamiento del estereoisómero deseado. La reacción de hidroborcación puede efectuarse como cualquiera de las reacciones de hidroborcación que son conocidas en el campo, por ejemplo con reactivos de hidroborcación quirales o aquirales. Ejemplos preferentes de tales compuestos son $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3$, Et_2O , $\text{BH}_3\text{-THF}$, complejo $\text{BH}_3\text{-dimetilsulfuro}$, complejo $\text{BH}_3\text{-trietilamina}$, 9-borabicyclo(3.3.1)-nonano y isopinocampheyl-borano o un equivalente químico de cualquiera de los compuestos mencionados. Es particularmente preferido el proceso anterior en donde un compuesto de fórmula 2 se hace reaccionar con $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3$, Et_2O , $\text{BH}_3\text{-THF}$ o isopinocampheyl borano. Los de mayor preferencia son $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3$, Et_2O e isopinocampheyl borano. Finalmente el grupo quiral auxiliar R^1 y una función éter R^2 pueden escindirse mediante métodos conocidos descritos en la bibliografía tales como la hidrogenólisis. La porción piperidina puede protegerse entonces con un grupo protector P^1 como se ha descrito anteriormente.

La presente invención se refiere a todos los compuestos de fórmula(I), preparados mediante uno de los procesos anteriormente descritos.

La invención también se refiere a compuestos como se

han definido anteriormente para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con presión sanguínea elevada e insuficiencia cardíaca, así como glaucoma, infarto cardíaco, insuficiencia renal y restenosis.

5 Los compuestos de fórmula(I) y sus sales farmacéuticamente utilizables poseen actividad inhibidora sobre el enzima natural renina. Esta última pasa desde los riñones a la sangre y ocasiona la rotura del angiotensinógeno con la formación del decapeptido angiotensina I que es a continuación
10 escindido en los pulmones, los riñones y otros órganos al octapeptido angiotensina II. La angiotensina II incrementa la presión sanguínea no solo directamente por constricción arterial, sino también indirectamente a través de la liberación de la hormona con capacidad de retener ion
15 sodio aldosterona de la glándula adrenal, con lo que está asociado un incremento en el volumen de fluido extracelular. Este aumento se atribuye a la acción de la propia angiotensina II o a la del heptapeptido angiotensina III que se forma a partir de ésta como producto de rotura. Los
20 inhibidores de la actividad enzimática de la renina ocasionan una disminución de la formación de angiotensina I y como consecuencia de ello la formación de una cantidad menor de angiotensina II. La concentración disminuida de esta hormona peptídica activa es la razón directa para la actividad de disminución de la presión sanguínea de los inhibi-
25 dores de renina.

La potencia in-vitro de los inhibidores de renina puede, tal como ha sido descrito por W. Fischli et al. en

Hypertension, Vol. 18(1), 22-31(1991) ó Hypertension Vol. 22(1), 9-17(1993), demostrarse experimentalmente por medio de los ensayos que se describen a continuación. Los ensayos pueden llevarse a cabo en analogía a los descritos por D. T. Pals et al. en Hypertension Vol. 8, 1105-1112(1986) ó J. Boger et al. en J. Med. Chem. 28, 1779-1790(1985) ó J. F. Dellaria et al. en J. Med. Chem. 30, 2137-2144(1987) ó T. Kokubu et al. en Biochem. Biophys. Res. Commun. 118, 929-933(1984):

10 Ensayo in vitro con renina humana pura:

El ensayo se lleva a cabo en tubos de ensayo Eppendorf. La mezcla de incubación consiste en (1) 100 µl de renina humana en tampón de renina humana A (disolución de fosfato sódico 0,1 M, pH 7,4, conteniendo 0,1% albúmina de suero bovina, 0,1% azida sódica y ácido etilendiamintetraacético 1 mM), suficiente para una actividad renina de 2-3 ng de angiotensina I/ml/hr.; (2) 145 µl de tampón A: (3) 30 µl de 10 mM sustrato tetradecapéptido humano de la renina (hTD) en 10 mM ácido clorhídrico: (4) 15 µl de dimetil sulfóxido con o sin inhibidor y (5) 10 µl de una disolución 0,03 molar de sulfato de hidroxiquinolina en agua.

Las muestras se incuban durante tres horas a 37°C y, respectivamente, 4°C en triplicado. Se utilizan muestras de 2 x 100 µl por tubo de ensayo con objeto de medir la producción de angiotensina I vía RIA (radioinmunoensayo estándar; kit de ensayo clínico en fase sólida). Las reactividades cruzadas del anticuerpo utilizado en RIA son: angioten-

sina I 100%; angiotensina II 0,0013%; hTD (angiotensina I-Val-Ile-His-Ser-OH) 0,09%. La producción de angiotensina I se determina por diferencia entre el ensayo a 37°C y a 4°C.

Se llevan a cabo los siguientes controles:

5 (a) Incubación de muestras de hTD sin renina y sin inhibidor a 37°C y 4°C. La diferencia entre estos dos valores proporciona el valor basal de producción de angiotensina I.

10 (b) Incubación de muestras de hTD con renina, pero sin inhibidor a 37°C y 4°C. La diferencia entre estos dos valores proporciona el valor máximo de producción de angiotensina I.

15 Para cada muestra el valor basal de producción de angiotensina I se resta del valor de producción de angiotensina I determinado. La diferencia entre el valor máximo y el valor basal proporciona el valor de la máxima hidrólisis del sustrato (= 100%) por la renina.

20 Los resultados se expresan en forma de valores de IC₅₀ que indican la concentración de inhibidor a la que la actividad enzimática es inhibida el 50%. Los valores de IC₅₀ se determinan a partir de una curva de regresión lineal a partir de un gráfico logit-log.

 Los resultados obtenidos en el ensayo se recopilan en la siguiente tabla:

Tabla

	<u>Compuesto</u>	<u>Valores de IC₅₀ nMol/l</u>
5	A	0,05
	B	0,05
	C	0,08
	D	0,02
	E	0,04
10	F	0,05
	G	0,07
	H	0,07
	I	0,06
	J	0,09
15	K	0,05

A = (3R,4R) -N- [2- [7- [4- [4- [3- (2-metoxi-benciloxi) -
propoxi] -fenil] -piperidin-3-iloximetil] -3,4-dihidro-
2H-quinolin-1-il] -etil] -acetamida;

20 B = ácido (3R,4R) - [7- (4- [4- [3- (2-metoxi-benciloxi) -propoxi] -fenil] -piperidin-3-iloximetil) -3,4-dihidro-2H-
quinolin-1-il] -acético etil éster;

C = (3R,4R) -3- [7- [4- [4- [3- (2-metoxi-benciloxi) -propoxi] -
fenil] -piperidin-3-iloximetil] -3,4-dihidro-2H-
25 quinolin-1-il] -propan-1-ol;

D = ácido (3R,4R) - [7- (4- [4- [3- (2-metoxi-benciloxi) -propoxi] -fenil] -piperidin-3-iloximetil) -3,4-dihidro-2H-

quinolin-1-il]-acético metil éster;

E = ácido (3RS,4R)-3-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-propiónico metil éster;

5 F = (3R,4R)-7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-1-(3-metoxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;

G = (3R,4R)-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-acetonitrilo;

10 H = (3R,4R)-N-[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-metanosulfonamida;

I = (3R,4R)-N-[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-sulfamida;

15 J = (3R,4R)-[[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-urea;

20 K = (3R,4R)-2,2,2-trifluoro-N-[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-acetamida.

Se apreciará que los compuestos de fórmula general (I) en esta invención pueden estar derivatizados en grupos funcionales para proporcionar derivados de tipo profármaco que son capaces de convertirse de nuevo en los compuestos iniciales in vivo. Ejemplos de tales profármacos incluyen los derivados de tipo éster fisiológicamente aceptables y

metabólicamente lábiles, tales como los metoximetil ésteres, metiltiometil ésteres y pivaloiloximetil ésteres. Adicionalmente, cualesquiera equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que sean capaces de producir los compuestos iniciales de fórmula general (I) in vivo, están dentro del ámbito de esta invención.

Como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula (I) son también un objeto de la presente invención, así como un proceso para la fabricación de tales medicamentos, el cual proceso comprende incorporar uno o más compuestos de fórmula (I) y, si se desea, una o más sustancias de valor terapéutico adicionales a una forma de administración galénica.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras o blandas, disoluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede llevarse a cabo también por vía rectal, por ejemplo utilizando supositorios; por vía local o percutánea, por ejemplo utilizando pomadas, cremas, geles o disoluciones; o por vía parenteral, p.e. por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal, o transdermal, utilizando por ejemplo disoluciones inyectables. Además, la administración puede llevarse a cabo de forma sublingual o como preparaciones oftalmológicas o en forma de aerosol, por ejemplo en forma de un spray.

Para la preparación de comprimidos, comprimidos re-

cubiertos, grageas o cápsulas de gelatina duras los compuestos de la presente invención pueden mezclarse con excipientes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes. Ejemplos de excipientes adecuados para comprimidos, grageas o cápsulas de gelatina incluyen la lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco o ácido esteárico o sales del mismo.

Excipientes adecuados para el uso con cápsulas de gelatina blandas incluyen por ejemplo aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos o líquidos, etc.; según sea la naturaleza de los ingredientes activos puede darse sin embargo el caso de que no sea necesario ningún excipiente para las cápsulas de gelatina blandas.

Para la preparación de disoluciones y jarabes, los excipientes que pueden utilizarse incluyen por ejemplo agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa.

Para las disoluciones inyectables, los excipientes que pueden utilizarse incluyen por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales.

Para los supositorios, y para la aplicación local o percutánea, los excipientes que pueden utilizarse incluyen por ejemplo aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-sólidos o líquidos.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener también agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, odorantes, sales para la variación de la presión osmótica, tamponantes, agentes recubrientes o

antioxidantes. Como se ha mencionado anteriormente, pueden contener también otros agentes de valor terapéutico.

Es un prerequisite que todos los adyuvantes utilizados en la fabricación de las preparaciones sea no-tóxicos.

La administración intravenosa, intramuscular u oral es una forma preferente de uso. Las dosificaciones en que se administran los compuestos de fórmula (I) en cantidades efectivas dependen de la naturaleza del ingrediente activo específico, la edad y requerimientos del paciente y el modo de aplicación. En general, se consideran dosificaciones diarias de alrededor de 1 mg - 1000 mg, preferentemente 10 mg - 300 mg, por día.

Los siguientes ejemplos ilustrarán realizaciones preferentes de la presente invención pero no se pretende que limiten el ámbito de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

(a) Una disolución de 16,50 g (56,24 mmol) de ácido (3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-hidroxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en 40 ml de N,N-dimetilformamida se trató sucesivamente con 12,68 g (59,06 mmol) de 1-(3-cloropropoximetil)-2-metoxi-benceno (WO 97/09311) y 12,44 g (90,00 mmol) de carbonato potásico. Esta mezcla se agitó a 120°C durante 26 horas. A continuación, las sales se filtraron y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró a alto vacío para eliminar la mayor parte de la N,N-dimetilformamida, se vertió sobre 300 ml de una mezcla hie-

lo/agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con una pequeña cantidad de agua, se secaron sobre sulfato magnésico, se evaporaron a presión reducida y se
5 secaron a alto vacío. El producto crudo así obtenido (31,64 g) se separó sobre gel de sílice utilizando una mezcla 99:1 de diclorometano y metanol como eluyente y rindió 25,4 g (53,85 mmol, 95,8 % de la cantidad teórica) de ácido (3R,4R)-3-hidroxi-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-
10 fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de un aceite ligeramente amarillo; MS: 489 ($M+NH_4^+$)⁺.
(b) 3,40 g (7,20 mmol) de ácido (3R,4R)-3-hidroxi-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster y 2,18 g (7,20 mmol) de hidrobromuro
15 de 7-bromometil-quinolina (1:1) [J. Am. Chem. Soc. Z. 1054 (1955)] se disolvieron en 50 ml de absoluto N,N-dimetilformamida bajo argon y a continuación 0,83 g (19,0 mmol) de dispersión de hidruro sódico (55% en aceite mine-
20 nes. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua, el producto se extrajo 3 veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua destilada, a continuación se secó sobre sul-
25 fato magnésico, se filtró y se concentró. El producto crudo (5,2 g, aceite amarillo) se cromatografió sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano 2:1 para rendir 3,77 g (6,15 mmol, 85,4 % de la cantidad teórica) de ácido

(3R,4R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(quinolin-7-il-metoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 613 (M+H)⁺.

(c) 3,77 g (6,15 mmol) de ácido (3R,4R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(quinolin-7-il-metoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster y 0,73 g (3,08 mmol, 0,5 equiv.) de cloruro de níquel (II) hexahidrato se disolvieron en 50 ml de metanol. Se añadieron 0,93 g (24,8 mmol) de borohidruro sódico a 0°C en pequeñas porciones a lo largo de un período de 30 minutos. La suspensión negra resultante se agitó a continuación durante 1 hora a 0°C, y 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre una mezcla agitada vigorosamente de 150 ml de disolución al 5% de cloruro amónico y 400 ml de éter. Después de agitar durante 30 minutos más, se separó la fase orgánica. La fase acuosa ligeramente azul se extrajo 5 veces más con 50 ml de éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua destilada, a continuación se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró. El producto crudo (3,2 g, aceite amarillo) se cromatografió sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano 1:1 para rendir 2,92 g (4,73 mmol, 77,0 % de la cantidad teórica) de ácido (3R,4R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 617 (M+H)⁺.

(d) Una disolución de 2,07 g (3,36 mmol) de ácido (3R,4R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(1,2,3,4-

tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico
tert-butil éster en 6 ml de acetonitrilo se trató sucesiva-
mente con 0,82 g (6,72 mmol, 2,0 equiv.) de N-2-cloroetil
acetamida, 0,53 g (5,04 mmol, 1,5 equiv.) de carbonato só-
5 dico anhidro, y 0,056 g (0,34 mmol, 0,1 equiv.) de ioduro
potásico. Esta mezcla se calentó a reflujo durante 48 ho-
ras. A continuación, se vertió sobre 100 ml de una mezcla
de hielo/agua y se extrajo tres veces con 50 ml de acetato
de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres
10 veces con 20 ml de agua, se secó sobre sulfato magnésico,
se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. El
producto crudo así obtenido se separó sobre gel de sílice
utilizando acetato de etilo como eluyente y rindió 0,91 g
(1,30 mmol, 39,2 % de la cantidad teórica) de ácido
15 (3R,4R)-3-[1-(2-acetilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-
fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de
aceite amarillo; MS: 702 (M+H)⁺.

(e) Una disolución de 0,88 g (1,25 mmol) de ácido (3R,4R)-
20 3-[1-(2-acetilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-
ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-
piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en 9 ml de 1,2-
dicloroetano se trató con 0,62 g (2,75 mmol, 2,2 equiv.) de
bromuro de zinc anhidro. La suspensión se agitó durante 2 h
25 a 50°C bajo atmósfera de argon. A continuación, se vertió
sobre una mezcla de 100 ml de hielo/agua y 10 ml de disolu-
ción sat. de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo
cinco veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgá-

nicas combinadas se lavaron tres veces con 20 ml de agua, se secó sobre sulfato magnésico, se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 100:10:1 v/v/v de diclorometano/metanol/ disolución al 28% de hidróxido amónico como eluyente y rindió 0,36 g (0,60 mmol, 48,0 % de la cantidad teórica) de (3R,4R)-N-[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-acetamida en forma de un aceite amarillo claro; MS: 602 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

(a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(a) el ácido (3RS,4RS)-3-hidroxi-4-(4-hidroxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster (WO 97/09311) se trató con 1-(3-cloro-propoximetil)-2-metoxi-benceno (WO 97/09311) para dar el ácido (3RS,4RS)-3-hidroxi-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de sólido incoloro; MS: 489 (M+NH₄)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(b) el ácido (3RS,4RS)-3-hidroxi-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se alquiló con hidrobromuro de 7-bromometil-quinolina (1:1) [J. Am. Chem. Soc. 77, 1054 (1955)] para rendir el ácido (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(quinolin-7-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de sólido

amorfo amarillo claro; MS: 613 (M+H)⁺.

(c) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(c) el ácido (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(quinolin-7-ilmetoxi)-piperidin-1-

5 carboxílico tert-butil éster se redujo con borohidruro sódico en presencia de cloruro de níquel (II) hexahidrato para rendir el ácido (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en
10 forma de aceite amarillo claro; MS: 617 (M+H)⁺.

(d) Una disolución de 0,67 g (1,09 mmol) de ácido (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en 10 ml de N,N-
15 dimetilformamida absoluta se trató sucesivamente a 0°C con 0,21 g (1,30 mmol, 1,2 equiv.) de bromoacetato de etilo y 0,057 g (1,30 g, 1,30 mmol, 1,2 equiv.) de dispersión de hidruro sódico (55% en aceite mineral). La mezcla se agitó a continuación durante 2 h a 80°C. A continuación se añadieron 0,047 g (1,09 mmol, 1,0 equiv.) de suspensión de
20 hidruro sódico (55% en aceite mineral) y 0,18 g (1,09 mmol, 1,0 equiv.) de bromoacetato de etilo, y la suspensión se agitó durante 8 h más a 80°C. A continuación, la suspensión se vertió sobre 100 ml de una mezcla de hielo/agua y se
25 extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con 20 ml de agua, se secó sobre sulfato magnésico, se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. El producto crudo así ob-

tenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 19:1 de diclorometano y acetato de etilo como eluyente y rindió 0,25 g (0,36 mmol, 33,0 % de la cantidad teórica) de ácido (3RS,4RS)-3-(1-etoxycarbonil-
 5 metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo claro; MS: 703 (M+H)⁺.

(e) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(e), el ácido (3RS,4RS)-3-(1-etoxycarbonilmetil-
 10 plo 1(e), el ácido (3RS,4RS)-3-(1-etoxycarbonilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con bromuro de zinc en dicloroetano para rendir el ácido (3RS,4RS)-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-
 15 benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-acético etil éster en forma de aceite amarillo; MS: 603 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

(a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 2(d) el ácido (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-
 20 plo 2(d) el ácido (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [ejemplo 2(c)] se alquiló con iodoacetamida para rendir el ácido (3RS,4RS)-3-(1-carbamoil-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)-
 25 4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo; MS: 674 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo

plo 1(e), el ácido (3RS,4RS)-3-(1-carbamoilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con bromuro de zinc para rendir la
5 (3RS,4RS)-2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-acetamida en forma de aceite incoloro; MS: 574 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

(a) Una disolución de 2,08 g (3,37 mmol) de ácido (3R,4R)-
10 4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [ejemplo 1(c)], y 1,41 g (10,14 mmol, 3,0 equiv.) de 3-bromo-1-propanol en 10 ml de tolueno y 0,1 ml de N-metil-pirrolidona se trató con 1,44 g (10,14 mmol, 3,0
15 equiv.) de hidrógenofosfato disódico anhidro. La suspensión se calentó a reflujo durante 24 h bajo atmósfera inerte. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre 200 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 150 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se
20 lavaron cinco veces con 20 ml de agua, se secó sobre sulfato magnésico, se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 1:1 de hexano y acetato de etilo como eluyente y rindió 1,94 g
25 (2,87 mmol, 85,2 % de la cantidad teórica) de ácido (3R,4R)-3-[1-(3-hidroxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de

aceite amarillo; MS: 675 (M+H)⁺.

(b) Una disolución de 0,200 g (0,296 mmol) de ácido (3R,4R)-3-[1-(3-hidroxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en 1,5 ml de metanol se trató con 1,5 ml de HCl 2N/metanol. La mezcla se agitó durante 6 h a 50°C. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de 100 ml de hielo/agua y 10 ml de disolución sat. de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo cinco veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con 20 ml de agua, se secó sobre sulfato magnésico, se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 100:10:1 v/v/v de diclorometano/metanol/ disolución al 28% de hidróxido amónico como eluyente y rindió 0,126 g (0,219 mmol, 74,1 % de la cantidad teórica) de (3R,4R)-3-[1-(3-hidroxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidina en forma de aceite amarillo claro; MS: 575 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

(a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4(a), el ácido (3R,4R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [ejemplo 1(c)] se alquiló con 2-bromo-1-etanol para rendir el ácido (3R,4R)-3-[1-(2-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-

metoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-
piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite
amarillo claro; MS: 661 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el
5 ejemplo 4(b), el ácido (3R,4R)-3-[1-(2-hidroxi-etil)-
1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-
bencil-oxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-
butil éster se desprotegió con HCl/metanol para rendir el
(3R,4R)-2-[7-[4-[4-[3-(2-me9toxi-benciloxi)-propoxi]-
10 fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-
il]-etanol en forma de aceite amarillo claro; MS: 561
(NI+H)⁺.

Ejemplo 6

(a) Una disolución de 0,133 g (0,189 mmol) de ácido
15 (3RS,4RS)-3-(1-etoxycarbonilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-7-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-
fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [ejemplo
2(d)] en 5 ml de metanol se trató con 0,10 g (0,72 mmol) de
carbonato potásico anhidro. La suspensión se agitó durante
20 1h a 25°C. Las sales se filtraron y el filtrado se concen-
tró. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía
sobre gel de sílice utilizando una mezcla 2:1 de
hexano y acetato de etilo como eluyente, y rindió 0,060 g
(0,087 mmol, 46,1 % de la cantidad teórica) de ácido
25 (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-
(1-metoxycarbonilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-
ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma
de aceite amarillo; MS: 689 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(e), el ácido (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(1-metoxycarbonilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butyl éster se desprotegió con bromuro de zinc en dicloroetano para rendir el ácido (3RS,4RS)-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-acético metil éster en forma de aceite incoloro; MS: 589 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 7

(a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4(a), el ácido (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butyl éster [ejemplo 2(c)] se alquiló con metil-3-bromopropanoato para rendir el ácido (4RS,5RS)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-[1-(2-metoxycarbonil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butyl éster en forma de aceite incoloro; MS: 703 (M+H)⁺.

20

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(e), el ácido (4RS,5RS)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-[1-(2-metoxycarbonil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butyl éster se desprotegió para rendir el ácido (3RS,4RS)-3-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-propiónico metil éster en forma de aceite incoloro; MS: 603 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 8

(a) Siguiendo exactamente el procedimiento descrito en el ejemplo 4(a), el ácido (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [ejemplo 2(c)] se alquiló con 3-bromo-1-propanol para rendir el ácido (4RS,5RS)-3-[1-(3-hidroxi-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 675 (M+H)⁺

(b) A una disolución enfriada en hielo de 0,040 g (0,059 mmol) de ácido (4RS,5RS)-3-[1-(3-hidroxi-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster y 0,078 g (0,077 mmol, 1,3 equiv.) de trietilamina en 2 ml de diclorometano se añadieron gota a gota 0,074 g (0,065 mmol, 1,1 equiv.) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 1 h a 0°C, 1 h a temperatura ambiente, se vertió sobre 100 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con 20 ml de agua, se secó sobre sulfato magnésico, se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 2:1 de hexano y acetato de etilo como eluyente y rindió 0,029 g (0,039 mmol, 66,1 % de la cantidad teórica) de ácido (4RS,5RS)-3-[1-(3-metanosulfoniloxi-propil)-1,2,3,4-tetra-

hidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo claro; MS: 753 (M+H)⁺.

(c) Se disolvieron 0,029 g (0,039 mmol) de ácido (4RS,5RS)-
5 3-[1-(3-metanosulfoniloxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en 1 ml de una disolución al 33% de metilamina en etanol. Después de agitar 5h a 25°C, la mezcla de reacción se vertió sobre 25
10 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 25 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 20 ml de agua, se evaporó a presión reducida, y se secó a alto vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice
15 utilizando una mezcla 100:10:1 v/v/v de diclorometano/metanol/disolución de hidróxido amónico al 28% como eluyente para rendir 0,019 g (0,028 mmol, 71,8 % de la cantidad teórica) de ácido (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-[1-(3-metil-amino-propil)-
20 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo; MS: 688 (M+H)⁺.

(d) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4(b), el ácido (3RS,4RS)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-
25 propoxi]-fenil]-3-[1-(3-metilamino-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con HCl/metanol para rendir la (3RS,4RS)-[3-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-

fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-propil]-metil-amina en forma de aceite amarillo claro; MS: 588 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

5 (a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8(b), el ácido (3R,4R)-3-[1-(2-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxibencil-oxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [ejemplo 5(a)] se trató con cloruro de metanosulfoni-
10 lo para rendir el ácido (3R,4R)-3-[1-(2-metanosulfoniloxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo; MS: 739 (M+H)⁺.

15 (b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8(c), el ácido (3R,4R)-3-[1-(2-metanosulfoniloxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se trató con metilamina para rendir el ácido
20 (3R,4R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-[1-(2-metilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo; MS: 674 (M+H)⁺.

(c) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo
25 plo 4(b), el ácido (3R,4R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-[1-(2-metilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con HCl/metanol para rendir

la (3R,4R)-[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-metil-amina en forma de aceite amarillo; MS: 574 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 10

(a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8(b), el ácido (3R,4R)-3-[1-(3-hidroxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [ejemplo 4(a)] se trató con cloruro de metanosulfonilo para rendir el ácido (3R,4R)-3-[1-(3-metanosulfoniloxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster, que se utilizó directamente en el siguiente paso sin caracterización adicional.

(b) Una disolución de 0,200 g (0,266 mmol) de ácido (3R,4R)-3-[1-(3-metanosulfoniloxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il-metoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster crudo en 1,8 ml de N,N-dimetilformamida absoluta se trató con 0,025 g (0,398 mmol, 1,5 equiv.) de azida sódica anhidra, y se agitó durante 45 min. a 50°C. La mezcla de reacción se vertió a continuación sobre 50 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 20 ml de agua, se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla

3:1 de hexano y acetato de etilo como eluyente y rindió 0,162 g (0,231 mmol, 86,8 % de la cantidad teórica) de ácido

(3R,4R)-3-[1-(3-azido-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo claro; MS: 700 (M+H)⁺

(c) Se añadieron 0,026 g (0,695 mmol, 3,0 equiv.) de borohidruro sódico en cuatro porciones a una disolución bien agitada de 0,162 g (0,231 mmol) de ácido (3R,4R)-3-[1-(3-azido-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-

carboxílico tert-butil éster y 0,028 g (0,116 mmol, 0,5 equiv.) de cloruro de níquel (II) hexahidrato en 1,5 ml de metanol. Después de agitar durante 15 min. a 25°C, la mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla bien agitada de

50 ml de hielo-agua y 10 ml de disolución sat. de cloruro amónico, y se agitó durante 15 min. La fase acuosa de color azul claro se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces

con 20 ml de agua, se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. El producto crudo así obtenido se purificó

por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 140:10:1 v/v/v de diclorometano/metanol/disolución de hidróxido amónico al 28% como eluyente para rendir 0,120 g

(0,178 mmol, 77,1 % de la cantidad teórica) de ácido (3R,4R)-3-[1-(3-amino-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-

piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite

amarillo claro; MS: 674 (M+H)⁺.

(d) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4(b), el ácido (3R,4R)-3-[1-(3-amino-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-bencil-oxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con HCl/metanol para rendir la (3R,4R)-3-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-propilamina en forma de aceite amarillo; MS: 574 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 11

(a) A una disolución enfriada en hielo de 0,070 g (0,104 mmol) de ácido (3R,4R)-3-[1-(3-amino-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-bencil-oxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [ejemplo 10(c)] y 0,013 g (0,125 mmol, 1,2 equiv.) de trietilamina en 1 ml de diclorometano se añadieron gota a gota 0,009 g (0,114 mmol, 1,1 equiv.) de cloruro de acetilo. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se vertió sobre 50 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 20 ml de agua, se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo como eluyente y rindió 0,068 g (0,095 mmol, 91,3 % de la cantidad teórica) de ácido (3R,4R)-3-[1-(3-acetilamino-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-

butil éster en forma de aceite amarillo claro; MS: 716 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(e), el ácido (3R,4R)-3-[1-(3acetilamino-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con bromuro de zinc para rendir la (3R,4R)-N-[3-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-propil]-acetamida en forma de aceite amarillo claro; MS: 616 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

(a) A una disolución bien agitada de 0,200 g (0,266 mmol) de ácido (3R,4R)-3-[1-(3-metanosulfoniloxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster crudo [ejemplo 10(a)] en 1,8 ml de N,N-dimetilformamida absoluta se añadieron 0,026 g (0,399 mmol, 1,5 equiv.) de cianuro potásico. Después de agitar durante 45 min. a 50°C, la reacción se dejó atemperar a temperatura ambiente, se vertió sobre 50 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 20 ml de agua, se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 2:1 de hexano y acetato de etilo como eluyente para rendir 0,130 g (0,190 mmol, 71,4 % de la cantidad teórica) de ácido

(3R,4R)-3-[1-(3-ciano-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo claro; MS: 684 (M+H)⁺.

5 (b) A una disolución bien agitada de 0,130 g (0,190 mmol) de ácido (3R,4R)-3-[1-(3-ciano-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxil-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en 0,5 ml de THF absoluto se añadió gota a gota 1 ml de una disolu-
10 ción 1M de complejo borano-THF en THF. Después de agitar durante 3 h a 70°C, la reacción se dejó atemperar a temperatura ambiente, se vertió sobre 50 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces
15 con 20 ml de agua, se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 140:10:1 v/v/v de diclorometano/metanol/disolución de hidróxido amónico al 28% como eluyente para rendir 0,090 g
20 (0,131 mmol, 68,9 % de la cantidad teórica) de ácido (3R,4R)-3-[1-(4-amino-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo claro; MS: 688 (M+H)⁺.

25 (c) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4(b), el ácido (3R,4R)-3-[1-(4-amino-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-

butil éster se desprotegió con HCl/metanol para rendir la
(3R,4R)-4-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-
piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-
butilamina en forma de aceite amarillo claro; MS: 588
5 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

(a) Una disolución de 0,220 g (0,298 mmol) de ácido
(3R,4R)-3-[1-(2-metanosulfonilo-oxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-
10 fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [ejemplo
9(a)] y 0,30 g (0,446 mmol, 1,50 equiv.) de imidazol en 1,8
ml de N,N-dimetilformamida absoluta se agitó durante 4 h a
80°C. La reacción se dejó atemperar a temperatura ambiente,
se vertió sobre 50 ml de una mezcla de hielo/agua y se ex-
15 trajo tres veces con 50 ml de dietil éter. Las fases orgá-
nicas combinadas se lavaron dos veces con 20 ml de agua, se
evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. El pro-
ducto crudo así obtenido se purificó por cromatografía so-
bre gel de sílice utilizando una mezcla 20:1 v/v de diclo-
20 rometano/metanol como eluyente para rendir 0,067 g (0,094
mmol, 31,5 % de la cantidad teórica) de ácido (3R,4R)-3-[1-
(2-imidazol-1-il-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-
ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-
piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite
25 amarillo claro; MS: 711 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejem-
plo 4(b), el ácido (3R,4R)-3-[1-(2-imidazol-1-il-etil)-
1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-

benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butyl éster se desprotegió con HCl/metanol para rendir la (3R,4R)-1-(2-imidazol-1-il-etil)-7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina en forma de aceite amarillo; MS: 611 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

(a) A una disolución enfriada en hielo de 0,240 g (0,319 mmol) de ácido (3R,4R)-3-[1-(3-metanosulfoniloxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butyl éster crudo [ejemplo 10(a)] en 3 ml de metanol absoluto se añadieron 0,017 g (0,383, 1,2 equiv.) de hidruro sódico (suspensión al 55% en aceite mineral) . La reacción se agitó a continuación durante 6 h a 50°C, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre 50 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 20 ml de agua, se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 2:1 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente para rendir 0,143 g (0,208 mmol, 65,2 % de la cantidad teórica) de ácido (3R,4R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-[1-(3-metoxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butyl éster en forma de aceite amarillo; MS: 689 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejem-

plo 4(b), el ácido (3R,4R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-[1-(3-metoxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con HCl/metanol para rendir la
5 (3R,4R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-[1-(3-metoxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-piperidina en forma de aceite amarillo; MS: 589 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

(a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 10(b), el ácido (3R,4R)-3-[1-(2-metanosulfoniloetil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [ejemplo 9(a)] se trató con azida sódica para rendir el ácido (3R,4R)-3-[1-(2-azido-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo claro; MS: 686 (M+H)⁺.
15

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 10(c), el ácido (3R,4R)-3-[1-(2-azido-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se redujo con borohidruro sódico en presencia de cloruro de níquel (II) hexahidrato para rendir el ácido
20 (3R,4R)-3-[1-(2-amino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo claro; MS: 660 (M+H)⁺.
25

(c) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4(b), el ácido (3R,4R)-3-[1-(2-amino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butyl éster se desprotegió con HCl/metanol para rendir la (3R,4R)-2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etilamina en forma de aceite amarillo claro; MS: 560 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

10 (a) Una disolución de 2,50 g (4,05 mmol) de ácido (3R,4R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)piperidin-1-carboxílico tert-butyl éster [ejemplo 1(c)] y 0,968 g (8,10 mmol, 2,0 equiv.) de bromoacetonitrilo en 15 ml de tolueno y 2 ml de
15 N-metil pirrolidona se trató con 2,88 g (20,27 mmol, 5,0 equiv.) de hidrógenofosfato disódico anhidro. La suspensión se agitó durante 18 h a 50°C, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre 100 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 20 ml de acetato de
20 etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de agua, se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 10:1 v/v de diclorometano y acetato de etilo como eluyente
25 para rendir 2,28 g (3,48 mmol, 85,9 % de la cantidad teórica) de ácido (3R,4R)-3-(1-cianometil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butyl éster en forma de

aceite amarillo claro; MS: 656 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4(b), el ácido (3R,4R)-3-(1-cianometil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con HCl/metanol para rendir el (3R,4R)-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-acetonitrilo en forma de aceite amarillo; MS: 556 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 17

(a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 14(a), el ácido (3R,4R)-3-[1-(2-metanosulfoniloetil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [ejemplo 9(a)] se trató con metanol/hidruro sódico para rendir el ácido (3R,4R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-[1-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo claro; MS: 675 (M+H)⁺.

20

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4(b), el ácido (3R,4R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-[1-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con HCl/metanol para rendir la (3R,4R)-7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-1-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina en forma de aceite amarillo claro; MS:

25

575 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

(a) A una disolución enfriada en hielo de 0,250 g (0,379 mmol) de ácido (3R,4R)-3-[1-(2-amino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-bencil-oxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [ejemplo 15(b)] y 0,049 g (0,493 mmol, 1,3 equiv.) trietilamina en 5 ml de diclorometano se añadieron gota a gota a 0°C 0,047 g (0,417 mmol, 1,1 equiv.) de cloruro de metanosulfonilo. Después de agitar durante 30 min. a 0°C, la mezcla de reacción se vertió sobre 50 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 25 ml de agua, se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 1:2 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente para rendir 0,247 g (0,335 mmol, 88,3 % de la cantidad teórica) de ácido (3R,4R)-3-[1-(2-metanosulfonilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-bencil-oxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo claro; MS: 736 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4(b), el ácido (3R,4R)-3-[1-(2-metanosulfonilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con HCl/metanol para rendir

la (3R,4R)-3-[1-(2-metanosulfonilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidina en forma de aceite amarillo claro; MS: 638 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 19

(a) Una disolución de 0,100 g (0,152 mmol) de ácido (3R,4R)-3-[1-(2-amino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [ejemplo 15(b)] y 10 0,029 g (0,303 mmol, 2,0 equiv.) de sulfamida en 3 ml de tetrahidrofurano se calentó a reflujo durante 72 h. La mezcla de reacción se vertió sobre 50 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces 15 con 25 ml de agua, se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 100:10:1 v/v/v de diclorometano/metanol/disolución de hidróxido amónico al 28% como eluyente para rendir 0,071 g 20 (0,096 mmol, 63,2 % de la cantidad teórica) de ácido (3R,4R)-3-[1-(2-sulfamoilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo; MS: 739 (M+H)⁺.

25 (b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(e), el ácido (3R,4R)-3-[1-(2-sulfamoilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-

butil éster se desprotegió con bromuro de zinc en 1,2-dicloroetano para rendir la (3R,4R)-N-[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-sulfamida en forma de
5 aceite amarillo; MS: 639 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

(a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8(c), el ácido (3R,4R)-3-[1-(2-metanosulfoniloxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico
10 tert-butil éster [ejemplo 9(a)] se trató con dimetilamina en etanol para rendir el ácido (3R,4R)-3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico
15 tert-butil éster en forma de aceite amarillo claro; MS: 688 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4(b), el ácido (3R,4R)-3-[1-(2-dimetilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico
20 tert-butil éster se desprotegió con HCl/metanol para rendir la (3R,4R)-[2-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-dimetil-amina en forma de aceite amarillo; MS:
25 588 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

(a) A una disolución de 0,103 g (0,156 mmol) de ácido (3R,4R)-3-[1-(2-amino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-

7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-
piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [ejemplo 15(b)] en
2 ml de tetrahidrofurano se añadió una disolución de 0,101
g (1,56 mmol, 10,0 equiv.) de cianato sódico en 1 ml de
5 agua. La suspensión resultante se enfrió a 0°C y se añadie-
ron 0,156 ml (0,156 mmol, 1,0 equiv.) de disolución de HCl
1N gota a gota. El matraz de reacción se tapó y la suspen-
sión se agitó durante 2 h a 25°C. La mezcla de reacción se
vertió sobre 50 ml de una mezcla de hielo/agua, el pH se
10 ajustó a 8 por adición de disolución saturada de bicarbona-
to sódico, y la fase acuosa se extrajo tres veces con 50 ml
de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se la-
varon dos veces con 25 ml de agua, se evaporó a presión
reducida y se secó a alto vacío. El producto crudo así ob-
15 tenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice
utilizando una mezcla 100:10:1 v/v/v de diclorometa-
no/metanol/disolución de hidróxido amónico al 28% como elu-
yente para rendir 0,106 g (0,133 mmol, 85,3 % de la canti-
dad teórica) de ácido (3R,4R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-
20 propoxi]-fenil]-3-[1-(2-ureido-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil
éster en forma de aceite amarillo; MS: 799 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejem-
plo 4(b), el ácido (3R,4R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-
25 propoxi]-fenil]-3-[1-(2-ureido-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil
éster se desprotegió con HCl/metanol para rendir el
(3R,4R)-[[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-

fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-urea en forma de aceite amarillo; MS: 603 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

(a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 11(a) el ácido (3R,4R)-3-[1-(2-amino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [ejemplo 15(b)] se aciló con cloruro de trifluoroacetilo para rendir el ácido (3R,4R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-[1-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo; MS: 756 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(e), el ácido (3R,4R)-4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-3-[1-[2-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se desprotegió con bromuro de zinc en 1,2-dicloroetano para rendir la (3R,4R)-2,2,2-trifluoro-N-[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-acetamida en forma de aceite amarillo; MS: 656 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

(a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(a), el ácido (3R,4R)-3-hidroxi-4-(4-hidroxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se hizo reaccionar con rac-2-(3-bromopropoxi) tetrahidro-2H-pirano [J. Org.

Chem. 53, (1988), 25, 5903-5908] y carbonato potásico en N,N-dimetilformamida para rendir una mezcla 1:1 de los ácidos (3R,4R)-3-hidroxi-4-[4-[3-[(R)- y (S)-tetrahydro-piran-2-iloxi]-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílicos tert-

5 butil ésteres en forma de aceite incoloro; MS: 435 (M+H)⁺

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(b), la mezcla 1:1 de los ácidos (3R,4R)-3-hidroxi-4-[4-[3-[(R)- y (S)-tetrahydro-piran-2-iloxi]-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílicos tert-butil ésteres se hizo

10 reaccionar con hidrobromuro de 7-bromometil-quinolina (1:1)

[J. Am. Chem. Soc. 77, 1054 (1955)] en N,N-dimetilformamida en presencia de suspensión de hidruro sódico para rendir la mezcla de los ácidos (3R,4R)-3-(quinolin-7-ilmetoxi)-4-[4-[3-[(R)- y (S)-tetrahydro-piran-2-iloxi]-propoxi]-fenil]-

15 piperidin-1-carboxílicos tert-butil ésteres en forma de aceite amarillo claro; MS: 577 (M+H)⁺.

(c) A una disolución enfriada en hielo de 8,74 g (15,15 mmol) de la mezcla de los ácidos (3R,4R)-3-(quinolin-7-ilmetoxi)-4-[4-[3-[(R)-y-[(S)-tetrahydro-piran-

20 2-iloxi]-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílicos tert-butil ésteres en 25 ml de metanol se añadieron 25 ml de HCl

2N/metanol. La mezcla se calentó a continuación a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre 200 ml de una mezcla de hielo/agua, el pH

25 se ajustó a 8 por adición de disolución saturada de bicarbonato sódico, y la fase acuosa se extrajo cuatro veces con 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 25 ml de agua, se evaporó a pre-

si3n reducida y se sec3 a alto vac3o. El producto crudo as3
obtenido se purific3 por cristalizaci3n de 3ter para rendir
5,40 g (10,96 mmol, 72,3 % de la cantidad te3rica) del 3ci-
do (3R,4R)-4-[4-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-3-(quinolin-7-
5 ilmetoxi)-piperidin-1-carbox3lico tert-butil 3ster en forma
de s3lido blanco; MS: 493 (M+H)⁺.

(d) De forma an3loga al procedimiento descrito en el ejem-
plo 8(b), el 3cido (3R,4R)-4-[4-(3-hidroxi-propoxi)-fenil]-
3-(quinolin-7-ilmetoxi)-piperidin-1-carbox3lico tert-butil
10 3ster se hizo reaccionar con cloruro de metanosulfonilo
para rendir el 3cido (3R,4R)-4-[4-(3-metanosulfoniloxi-
propoxi)-fenil]-3-(quinolin-7-ilmetoxi)-piperidin-1-
carbox3lico tert-butil 3ster en forma de s3lido incoloro;
MS: 571 (M+H)⁺.

15 (e) A una disoluci3n enfriada en hielo de 3,50 g
(6,13 mmol) del 3cido (3R,4R)-4-[4-(3-metanosulfoniloxi-
propoxi)-fenil]-3-(quinolin-7-ilmetoxi)-piperidin-1-
carbox3lico tert-butil 3ster y 4,97 ml (4,42 g, 61,33 mmol,
10,0 equiv.) de ciclopropil carbinol en 25 ml de tetrahi-
20 drofurano se a3adieron 0,535 g (12,27 mmol, 2,0 equiv.) de
dispersi3n de hidruro s3dico (55% en aceite mineral) en
porciones. La mezcla se calent3 a 55°C y se agit3 durante
1,5 h. La mezcla de reacci3n se verti3 sobre 200 ml de una
mezcla de hielo/agua, el pH se ajust3 a 8 por adici3n de
25 disoluci3n saturada de bicarbonato s3dico, y la fase acuosa
se extrajo cuatro veces con 200 ml de acetato de etilo. Las
fases org3nicas combinadas se lavaron dos veces con 25 ml
de agua, se evapor3 a presi3n reducida y se sec3 a alto

vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 1:2 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente para rendir 3,32 g (6,07 mmol, 99,0 % de la cantidad teórica) del ácido
5 (3R,4R)-4-[4-(3-ciclopropilmetoxi-propoxi)-fenil]-3-(quinolin-7-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite incoloro; MS: 547 (M+H)⁺.

(f) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1c), el ácido (3R,4R)-4-[4-(3-ciclopropilmetoxi-propoxi)-fenil]-3-(quinolin-7-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se redujo con borohidruro sódico en presencia de cloruro de Ni (II) hexahidrato para rendir el ácido (3R,4R)-4-[4-(3-ciclopropilmetoxi-propoxi)-fenil]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)-
10 piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo claro; MS: 551 (M+H)⁺.

(g) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4(a), el ácido (3R,4R)-4-[4-(3-ciclopropilmetoxi-propoxi)-fenil]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)-
20 piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se hizo reaccionar con 1-bromo-3-hidroxi-propano para rendir el ácido (3R,4R)-4-[4-(3-ciclopropilmetoxi-propoxi)-fenil]-3-[1-(3-hidroxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo
25 claro; MS: 609 (M+H)⁺.

(h) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8(b), el ácido (3R,4R)-4-[4-(3-ciclopropilmetoxi-propoxi)-fenil]-3-[1-(3-hidroxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-

quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil
éster se hizo reaccionar con cloruro de metanosulfonilo
para rendir el ácido (3R,4R)-4-[4-(3-ciclopropilmetoxi-
propoxi)-fenil]-3-[1-(3-metanosulfoniloxy-propil)-1,2,3,4-
5 tetrahydro-quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico
tert-butil éster crudo que se utilizó sin más purificación
o caracterización adicional.

(i) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejem-
plo 14(a), el ácido (3R,4R)-4-[4-(3-ciclopropilmetoxi-
10 propoxi)-fenil]-3-[1-(3-metanosulfoniloxy-propil)-1,2,3,4-
tetrahydro-quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico
tert-butil éster crudo se trató con hidruro sódico/metanol
para rendir el ácido (3R,4R)-4-[4-(3-ciclopropilmetoxi-
propoxi)-fenil]-3-[1-(3-metoxi-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-
15 quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil
éster en forma de aceite amarillo; MS: 623 (M+H)⁺.

(j) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejem-
plo 4(b), el ácido (3R,4R)-4-[4-(3-ciclopropilmetoxi-
propoxi)-fenil]-3-[1-(3-metoxi-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-
20 quinolin-7-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico tert-butil
éster se desprotegió con HCl/metanol para rendir la
(3R,4R)-7-[4-[4-(3-ciclopropilmetoxi-propoxi)-fenil]-
piperidin-3-iloximetil]-1-(3-metoxi-propil)-1,2,3,4-
tetrahydro-quinolina en forma de aceite amarillo claro; MS:
25 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

(a) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejem-
plo 23(e), el ácido (3R,4R)-4-[4-(3-metanosulfoniloxy-

propoxi)-fenil]-3-(quinolin-7-ilmetoxi)-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster [ejemplo 23(d)] se hizo reaccionar con 2,2,2-trifluoro-etanol y suspensión de hidruro sódico en tetrahidrofurano para rendir el ácido (3R,4R)-3-(quinolin-7-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo claro; MS: 575 (M+H)⁺.

(b) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(c), el ácido (3R,4R)-3-(quinolin-7-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se redujo para rendir el ácido (3R,4R)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo claro; MS: 579 (M+H)⁺.

(c) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4(a), el ácido (3R,4R)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi)-4-[4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster se alquiló con 1-bromo-3-hidroxi-propano para rendir el ácido (3R,4R)-3-[1-(3-hidroxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo claro; MS: 637 (M+H)⁺.

(d) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 8(b), el ácido (3R,4R)-3-[1-(3-hidroxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico tert-butil

éster se hizo reaccionar con cloruro de metanosulfonilo para rendir el ácido (3R,4R)-3-[1-(3-metanosulfoniloxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-

5 carboxílico tert-butil éster que se utilizó sin más purificación o caracterización adicional.

(e) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 14(a), el ácido (3R,4R)-3-[1-(3-metanosulfoniloxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-

10 (2,2,2-trifluoro-etoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-

carboxílico tert-butil éster crudo se trató con hidruro sódico/metanol para rendir el ácido (3R,4R)-3-[1-(3-metoxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-

15 carboxílico tert-butil éster en forma de aceite amarillo claro; MS: 651 (M+H)⁺.

(f) De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1(e), el ácido (3R,4R)-3-[1-(3-metoxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilmetoxi]-4-[4-[3-(2,2,2-

20 trifluoro-etoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-1-carboxílico

tert-butil éster se desprotegió para rendir la (3R,4R)-3-[1-(3-metoxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-

ilmetoxi]-4-[4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propoxi]-fenil]-

piperidina en forma de aceite amarillo; MS: 551 (M+H)⁺.

Ejemplo A: Cápsulas

Composición:

- 1) Compuesto de fórmula I, p.e., (3R,4R)-N-[2-[7-[4-[4-[3-(2-Metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-acetamida 50 mg
- 2) Diglicérido de cadena intermedia 950 mg

Producción: 2) se licúa por calentamiento suave y 1) se disuelve en 2). La mezcla se utiliza para rellenar cápsulas de gelatina duras o blandas de tamaño adecuado. Las cápsulas de gelatina duras pueden sellarse, por ejemplo utilizando la técnica del Quali-Seal.

10 Ejemplo B: Solución inyectable en forma de solución micelar mixta

Compuesto de fórmula I, p.e., (3R,4R)-N-[2-[7-[4-[4-[3-(2-Metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-acetamida 3,0 mg

Glicocolato sódico	98,5 mg
Lecitina de soja	158,2 mg
Dihidrógenofosfato sódico	1,8 mg
Hidrógenofosfato disódico	9,5 mg
Agua para inyectables	hasta 1,0 ml

Producción: El compuesto de fórmula I, glicocolato sódico y lecitina de soja se disuelven en la cantidad necesaria de etanol (o un disolvente volátil adecuado). El disolvente se evapora a presión reducida y con calentamiento suave. El residuo se disuelve en la fase acuosa tamponada. La solución se procesa mediante los procedimientos convencionales.

10

Ejemplo C: Comprimidos

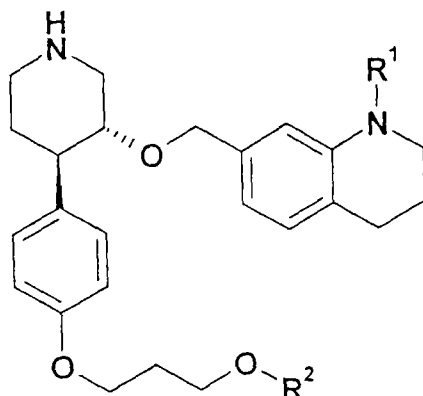
- | | |
|--|--------|
| 1) Compuesto de fórmula I, p.e., (3R,4R)-N-[2-[7-[4-[4-[3-(2-Metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-íloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-acetamida | 200 mg |
| 2) Lactosa anhidra | 160 mg |
| 3) Hidroxipropilmetilcelulosa | 18 mg |
| 4) Carboximetilcelulosa sódica | 20 mg |
| 5) Estearato magnésico | 2 mg |

Peso del comprimido 400 mg

Producción: 1) y 2) se mezclan intensivamente. A continuación la mezcla se humedece con una disolución acuosa de 3) y se amasa, y la masa resultante se granula, se seca y se tamiza. El granulado se mezcla con 4) y 5) y se comprime para formar comprimidos de tamaño adecuado.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde

R¹ es a) - (CH₂)_k-N(R³, R⁴) y en donde k es 2, 3 ó 4;

b) - (CH₂)_k-O-R³, en donde k es 2, 3 ó 4;

c) - (CH₂)_m-R⁵, en donde m es 1 ó 2; ó

d) - (CH₂)_l-R⁶, en donde l es 1, 2 ó 3;

R² es cicloalquilalquilo inferior, 1,1,1-trifluoroetilo, fenilo o bencilo, en donde el grupo fenilo o bencilo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 halógenos, ciano, alcoxilo C₁-C₃ o nitro;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alquil-C₁-C₃-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil-C₁-C₃-aminosulfonilo, alquil-C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil-C₁-C₃-carbonilo, trifluorometilcarbonilo, trifluorometilsulfonilo, aminocarbonilo;

R⁵ es alcoxí-C₁-C₃-carbonilo, aminocarbonilo, alquil-

C₁-C₃-aminocarbonilo, dialquil-C₁-C₃-aminocarbonilo o ciano;

R⁶ es imidazolilo o triazolilo; con la condición de que si el imidazolilo o triazolilo está unido vía

5 un enlace C-N, 1 es 2 ó 3;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Los compuestos según la reivindicación 1, en donde R¹ es-(CH₂)_k-N(R³,R⁴) y en donde k es 2, 3 ó 4.

10 3. Los compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en donde R¹ es-(CH₂)₂-N(R³,R⁴).

4. Los compuestos según la reivindicación 3, en donde R¹ es etilacetamida.

5. Los compuestos según las reivindicaciones 1 a 4, en donde R³ es hidrógeno.

15 6. Los compuestos según la reivindicación 1, en donde R¹ es-(CH₂)_k-O-R³ y en donde k es 2, 3 ó 4.

7. Los compuestos según las reivindicación 6, en donde R¹ es-(CH₂)₂-O-R³ ó -(CH₂)₃-O-R³, preferentemente R¹ es metoxipropilo o hidroxipropilo.

20 8. Los compuestos según las reivindicaciones 6 a 7, en donde R³ es hidrógeno o C₁-C₃-alquilo.

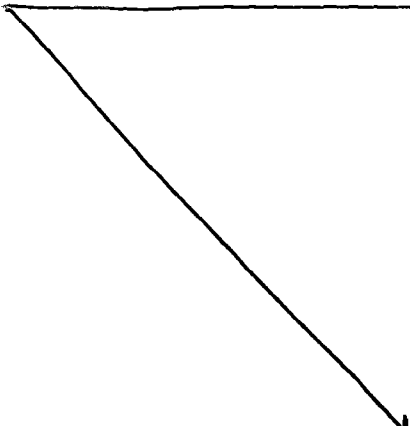
9. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 8, en donde R² es bencilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado independientemente entre 1-3 halógenos, ciano, C₁-C₃-alcoxilo o nitro.

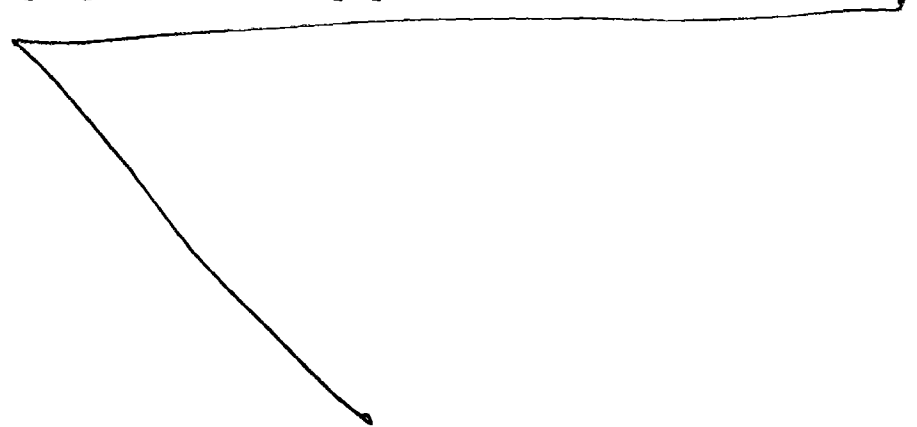
25 10. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R² es bencilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado independientemente en-

tre 1-3 C₁-C₃-alcoxilo.

11. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R² es bencilo sustituido con un C₁-C₃-alcoxilo.
- 5 12. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R² es bencilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado independientemente entre 1-3 C₁-C₃-alcoxilos y 1-3 halógenos.
- 10 13. Los compuestos según la reivindicación 12, en donde R² es bencilo sustituido con un C₁-C₃-alcoxilo y 1-3 halógenos.
- 15 14. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R⁴ es C₁-C₃-alquilsulfonilo, aminosulfonilo, C₁-C₃-alquilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, trifluorometilsulfonilo o aminocarbonilo.
- 15 15. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R⁴ es metanosulfonilo, aminosulfonilo, acetilo, trifluoroacetilo, trifluorometanosulfonilo o aminocarbonilo.
- 20 16. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R⁴ es C₁-C₃-alquilcarbonilo.
17. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde R⁴ es acetilo.
18. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde R⁵ es ciano o aminocarbonilo.
- 25 19. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde R⁶ es imidazolilo.

20. Los compuestos según la reivindicación 1, caracterizados por que el compuesto se selecciona del grupo formado por

1. (3R,4R)-N-[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-acetamida;
 2. ácido (3R,4R)-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-acético etil éster;
 3. (3R,4R)-2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-ilexymetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-acetamida;
 4. (3R,4R)-3-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-propan-1-ol;
 5. (3R,4R)-2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etanol;
 6. ácido (3R,4R)-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-acético metil éster;
 7. ácido (3R,4R)-3-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-propiónico metil éster;
 8. (3R,4R)-[3-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-propil]-metil-amina;
 9. (3R,4R)-[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-
- 

- propoxil]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-metil-amina;
10. (3R,4R)-3-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxil]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-propilamina
11. (3R,4R)-N-[3-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxil]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-propil]-acetamida;
12. (3R,4R)-4-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxil]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-butilamina;
13. (3R,4R)-1-(2-imidazol-1-il-etil)-7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxil]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
14. (3R,4R)-7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxil]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-1-(3-metoxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
15. (3R,4R)-2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxil]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etilamina;
16. (3R,4R)-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxil]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-acetonitrilo;
17. (3R,4R)-7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxil]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-1-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;
18. (3R,4R)-N-[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxil]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-
- 

dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-metanosulfonamida;

19. (3R,4R)-N-[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-sulfamida;

5 20. (3R,4R)-[2-[7-(4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-dimetil-amina;

10 21. 3R,4R)-[[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-ilaxymetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-urea;

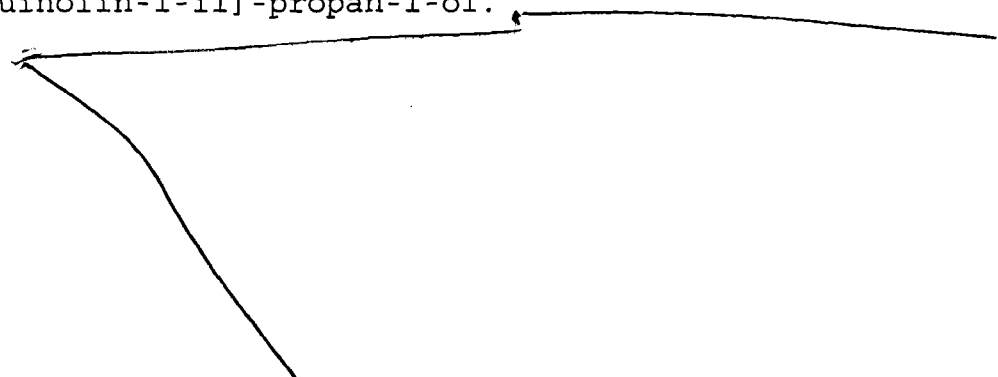
22. (3R,4R)-2,2,2-trifluoro-N-[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-acetamida;

15 23. (3R,4R)-7-[4-[4-(3-ciclopropilmetoxi-propoxi)-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-1-(3-metoxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina;

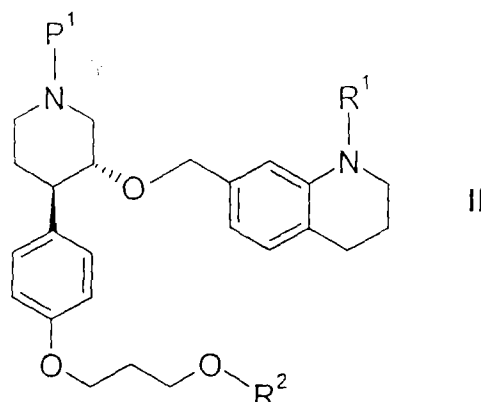
20 24. (3R,4R)-1-(3-metoxi-propil)-7-[4-[4-[3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.

21. Un compuesto según la reivindicación 1, que es (3R,4R)-N-[2-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etil]-acetamida.

25 22. Un compuesto según la reivindicación 1, que es (3R,4R)-3-[7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-fenil]-piperidin-3-iloximetil]-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-propan-1-ol.

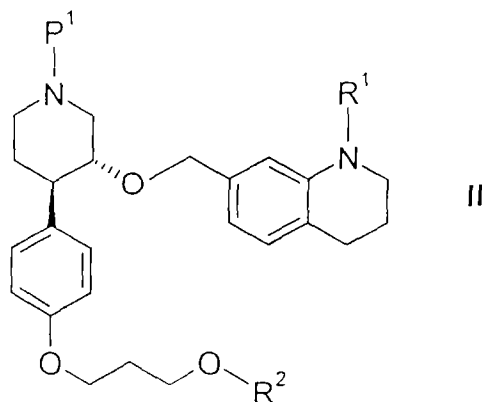


23. Un compuesto según la reivindicación 1, que es
(3R,4R)-7-[4-[4-[3-(2-metoxi-benciloxi)-propoxi]-
fenil]-piperidin-3-iloximetil)-1-(3-metoxi-propil)-
1,2,3,4-tetrahidro-quinolina.
24. Una composición farmacéutica que incluye un
compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a
23 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente
aceptable.
25. Una composición farmacéutica según la reivindicación
24, que incluya adicionalmente cualquier compuesto
activo contra la restenosis, glaucoma, infarto
cardíaco, presión sanguínea elevada y lesiones en el
órgano final p.e. insuficiencia cardíaca e
insuficiencia renal. *hace parte de la composición*
26. Un proceso para la preparación de los compuestos tal
como se ha definido en cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 23 el cual proceso comprende la
escisión del grupo protector p^1 de un compuesto de
fórmula (II)



en donde R^1 y R^2 son como se ha definido en la
reivindicación 1 y p^1 es un grupo protector de NH.

27. El proceso según la reivindicación 26, en donde el grupo protector de NH es un tert-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, ~~aliloxicarbonilo~~, aliloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, alquilsililalquiloxicarbonilo y tricloroetoxicarbonilo.
28. ~~Los~~ Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, siempre que se preparen por los procesos de las reivindicaciones 26 y 27.
29. Los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 [para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con la restenosis, glaucoma, infarto cardíaco, presión sanguínea elevada y lesiones en el órgano final, p.e. insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.]
30. Los compuestos de fórmula (II)



en donde R^1 y R^2 son como se ha definido en la reivindicación 1 y p^1 es un grupo protector de NH.

1/5^m los folios 81 y 82 son tarjetas * 202012 *
p mayo 18 / 2002 *.

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

25-04-00

(71) SOLICITANTE: F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD:

99108200.9

(72) INVENTOR/ES: Volker Breu, Daniel Bur, Hans-Peter Märki, Eric Vieira y Wolfgang Wostl.

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

27-04-99

(33) PAÍS:

EPO

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

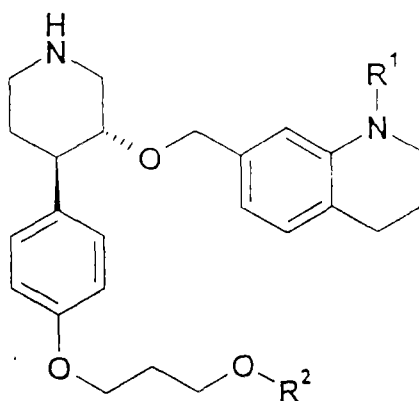
(54) TÍTULO:

"INHIBIDORES DE LA RENINA".

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula (I)



en donde

- R¹ es a) $-(CH_2)_k-N(R^3, R^4)$ y en donde k es 2, 3 ó 4;
b) $-(CH_2)_k-O-R^3$, en donde k es 2, 3 ó 4 ;
c) $-(CH_2)_m-R^5$, en donde m es 1 ó 2; ó
d) $-(CH_2)_1-R^6$, en donde 1 es 1, 2 ó 3;

R² es ciclolaquilalquilo inferior, 1,1,1-trifluoroetilo, fenilo o bencilo, en donde el grupo fenilo o bencilo están opcionalmente sustituidos independientemente con 1-3 halógenos, ciano, alcoxilo C₁-C₃ o nitro;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alquil-C₁-C₃-sulfonilo, aminosulfonilo, alquil-C₁-C₃-aminosulfonilo, alquil-C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil-C₁-C₃-carbonilo, trifluorometilcarbonilo, trifluorometilsulfonilo, aminocarbonilo;

R⁵ es alcoxi-C₁-C₃-carbonilo, aminocarbonilo, alquil-C₁-C₃-aminocarbonilo, dialquil-C₁-C₃-aminocarbonilo o ciano;

R⁶ es imidazolilo o triazolilo; con la condición de que si el imidazolilo o triazolilo está unido vía un enlace C-N, 1 es 2 ó 3;
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- | | | |
|---|----|-----|
| • Nombre e identificación del Solicitante | 1 | [] |
| • Nombre e identificación del Inventor | 1 | [] |
| • Título o nombre de la Invención | / | [] |
| • Descripción | 5 | [] |
| • Reivindicaciones | 72 | [] |
| • Resumen | 80 | [] |
| • Comprobante de Pago | 7 | [] |

COMPLETA []

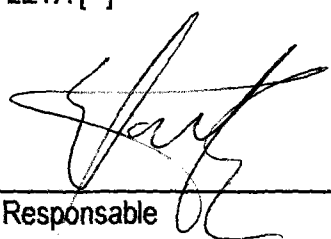
INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- | | |
|--|-----|
| • Nombre e identificación del peticionario | [] |
| • 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: 2000-04-25

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-029684

Fecha: 27 de abril del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 22 de junio de 1994,
del folio 76.618 al folio 76.623 del
libro de Protocolo N° 259, obra el poder
N° 15.256 conferido por F. HOFFMANN LA
ROCHE A.G.

domiciliado(a) en Basilea - Suiza

al doctor JOSE LLORED A CAMACHO y/o ALFONSO
LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED A

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI.

Revisado f.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

420
2000-04-27

EXPEDIENTE 00-029684

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** ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI** ☒ **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** ☒ **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** ☒ **NO** ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.
- SI** ☐ **NO** ☒ **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** ☒ **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** ☒ **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 pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI** ☐ **NO** ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI** ☐ **NO** ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 27 de abril del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación nº 00-29684

CONCEPTO TÉCNICO Nº 747

IPC: A61K31/445, 31/47

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 ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ 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 ☐ 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 ☐ 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 ☐ 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 ☒ 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 ☐ NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS |

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 19 de mayo de 2000

202012

1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 747

Radicación n° 00-29684

IPC: A61K 31/445 , 31/47

- **-El título debe estar acorde con el capítulo reivindicatorio y descriptivo, los cuales se refieren a derivados de tetrahydroquinolin piperidina.**
- **-En la reivindicación 1, no es claro lo que se quiere significar con "ciclo alquilo inferior" *alquilo***
- **-Se debe adjuntar los artes finales de la estructura química principal junto con las tarjetas y el extracto para publicación debidamente diligenciados.**

202012

Santa Fe de Bogotá D.C., 19 de mayo de 2000.

EXPEDIENTE 00-029684

AUTO 1217

430.
2000-05-23

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

23 MAY 2000

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDÉS DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C.
fecha.

25 MAY 2000

notificado por anotación en estado de esta misma

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA