



37

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176099-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00032520 00020030

Folios: 325

Fecha (AMD): 2020-05-05 17:16:36

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 21,344

FECHA : MARZO 31 DE 2020

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	950432	18,995,000.00

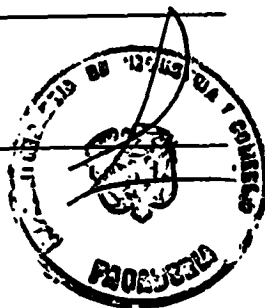
***** CONCEPTO *****

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.



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

12/10

4

X

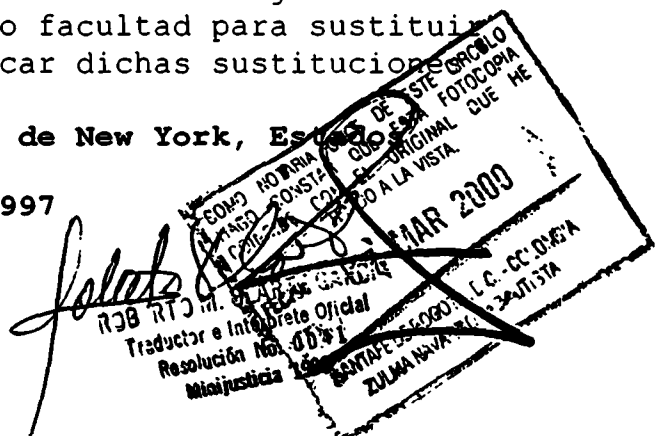
Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones

Dado y firmado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

A los 8 días del mes de Octubre de 1997



5 X
PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de
1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



Roberto M. Olarte García
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

6
/

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

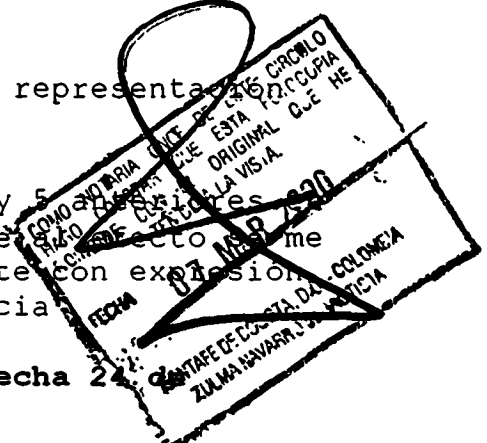
CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 en los siguientes documentos auténticos que me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.



[Handwritten Signature]
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

7
X

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b.j.

Condado de Nueva York)

No. 21320

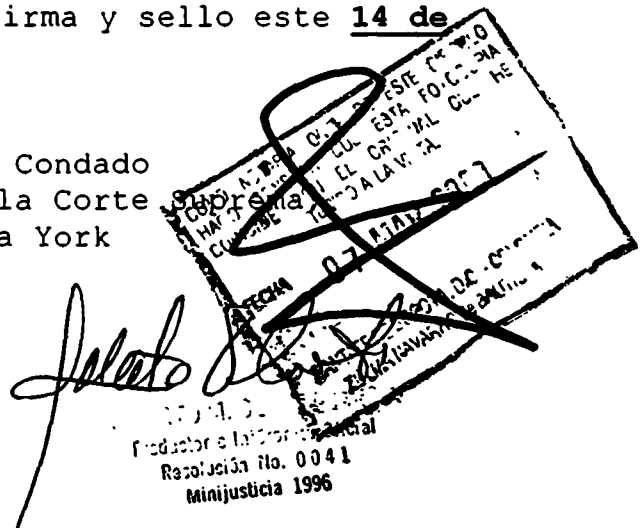
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte
Condado de Nueva York



8 /

Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.

Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

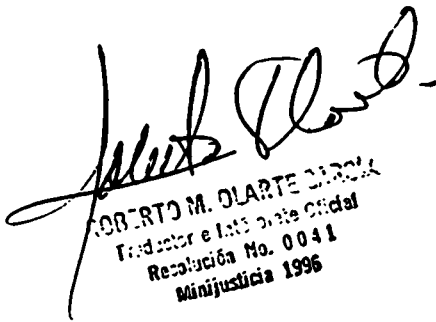
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 19 AM 9: 53

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.


ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

1738132-14

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017

TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

9

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

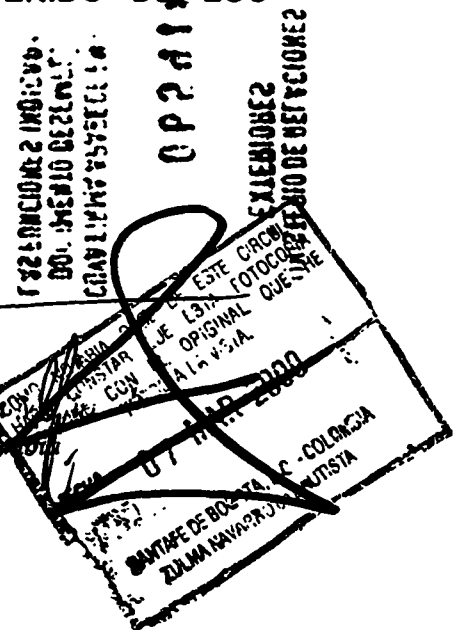
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO No. 148281



Federico Mejia
Cónsul de Colombia



10
/ 2

State of New York
County of New York, } ss.:

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

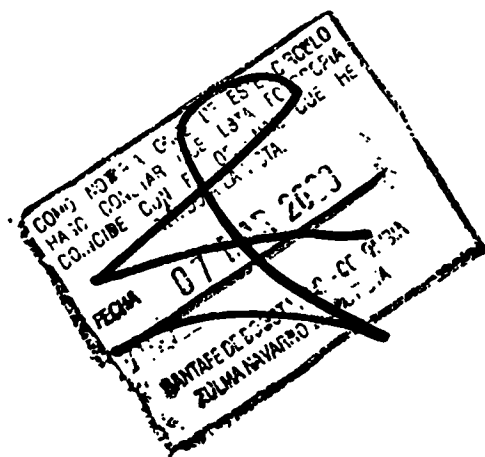
John Alphonso
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC and have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 1 1991

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

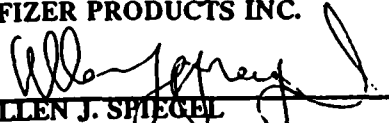
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.


ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otorgar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, trasposos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continua atras a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

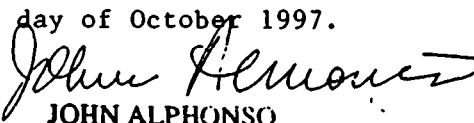
Dado y firmado en New York, Estado de

Unidos de América

a los 8 días del mes de Octubre de 1997

State of New York
County of New York

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997.


JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 8th day of October

A los 8 dias del mes de Octubre

1997, the undersigned Notary

de 19 97, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1. That ALLEN J. SPIEGEL

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,

set his hand on the foregoing document

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has
egal capacity to execute the instrument

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3. That the grantor has executed the foregoing docuemnt
is

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácte de:

VICE PRESIDENT

Vice-presidente

of the juridical person

de la persona juridica

PFIZER PRODUCTS INC.

PFIZER PRODUCTS INC.

1. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona juridica

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

PFIZER PRODUCT
con sede en
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, Estados Unidos de America
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder esia comprendido entre los
que constituyen su objeto social

is duly organized, has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is g within the scope of its corporate
urposes.

1. That the grantor ha in fact the referred to authority and that his/her
epresentation is legal.

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta
y que esta es legitima

3. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically, giving their dates and their origin or source:

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y
que menciono especificamente con expresion de sus fechas y de su
origen o procedencia:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.

Resolución de Pfizer Products Inc, de
fecha 24 de febrero de 1997.

John Alphonso

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
Notary No. 504859888
Qualified in Nassau County

El Notario Público

PATRICIA KUCH MORENO
INGLES Y ALEMAN
c. Cartagena, 113
Teléf. 514 1100 - MADRID

13

12

A QUIENES LES SEAN PRESENTADOS ESTOS DOCUMENTOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

La Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

12 de enero de 2000

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ADELANTE, A LA QUE LE FUE OTORGADA FECHA DE PRESENTACION AL CUMPLIR LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL ARTICULO 111 TITULO 35 DEL CODIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS, Y QUE OBRA EN EL REGISTRO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS.

NUMERO DE SOLICITUD: 60/132,858

FECHA DE PRESENTACION: 6 de mayo de 1999

Por delegación del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

P. SWAIN

Oficial de certificaciones

PATRICIA KACH MORENO
INGLÉS Y ALEMAN
C. Cartagena, 113
Teléf. 519 50 90 - MADRID

IMPRESO DE SOLICITUD PROVISIONAL

Instancia para registrar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo CFR 37 1.53(b) (2).

N° de Archivo PC10572 Escriba una cruz (+) en esta casilla ±

2° Apellido	1er Apellido	Inicial	Residencia (ciudad y estado o país)
Sobolov	Susan	R.	Ivoryton, Connecticut

TITULO DE LA INVENCION (máximo 280 caracteres)

COMPUESTOS DE BENZOLACTAMA SUSTITUIDOS

DIRECCION PARA LA CORRESPONDENCIA

Dr. Peter C. Richardson
Pfizer Inc.
235 East 42nd Street, 20th Floor
New York, NY 10017-5755

ESTADO New York Código Postal 10017-5755 País Estados Unidos

ANEXOS DE LA SOLICITUD (Revisar todas los aplicables)

☒ Descripción, 44
☒ Reivindicaciones, 11
☐ Dibujos Núm. hojas
☒ Otros (especificar) Resumen, 1 página

FORMA DE PAGO (señalar una de las opciones)

☐ Se adjunta cheque o pago en metálico para cubrir tasas solicitud provisional	IMPORTE TASAS SOLICITUD PROVISIONAL (\$) \$150
☒ El Comisionado está autorizado para cargar las tasas de solicitud en la Cuenta número 16-1445	

La invención fue realizada por una agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo contrato con una agencia del Gobierno de los Estados Unidos

☒ No

☐ Sí, el nombre de la agencia del Gobierno de los Estados Unidos y el n° de contrato son:

Respetuosamente presentado,
FIRMA (ilegible)
Karen DeBenedictis

FECHA 6 mayo 1999
N° DE REGISTRO 32,977
(si procede)

☐ Inventores Adicionales es especifican en las hojas adjuntas

UNICAMENTE SOLICITUD PROVISIONAL

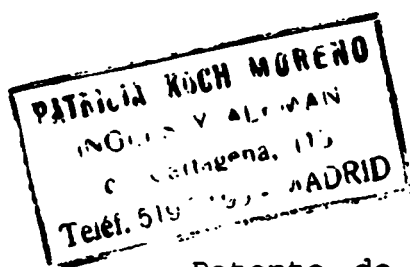
CORREO URGENTE N° EE6453455609

COMPUESTOS DE BENZOLACTAMA SUSTITUIDOS

Antecedentes de la Invención

Esta invención se refiere a compuestos de benzolactama
5 y tioamida cíclica, sustituidos, de interés para los
especialistas del campo de la química médica y la
quimioterapia. Más particularmente, se refiere a una serie
de compuestos de benzolactama y tioamida cíclica,
sustituidos, incluyendo sus sales farmacéuticamente
10 aceptables, que tienen un valor especial en vista de su
capacidad de antagonizar la acción de la sustancia P. Estos
compuestos son de utilidad en el tratamiento de trastornos
gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso central
(SNC), enfermedades inflamatorias, emesis, incontinencia
15 urinaria, dolor, migraña, angiogénesis o similares,
especialmente trastornos del SNC en un mamífero,
especialmente en los seres humanos.

La sustancia P es un undecapéptido de origen natural,
que pertenece a la familia de péptidos de las taquiquininas,
20 denominándose así estas últimas a causa de su rápida acción
estimuladora del tejido muscular liso. Más especialmente, la
sustancia P es un neuropéptido farmacéuticamente activo que
se sintetiza en mamíferos (habiéndose aislado originalmente
del intestino) y que posee una secuencia de aminoácidos
25 característica que se ilustra en D. F. Veber y col. en la



16 /

Patente de Estados Unidos No. 4.680.283. La considerable implicación de la sustancia P y de otras taquiquininas en la patofisiología de numerosas enfermedades se ha demostrado ampliamente en la técnica. Por ejemplo, recientemente se ha

5 demostrado que la sustancia P está implicada en la transmisión del dolor o la migraña, así como en trastornos del sistema nervioso central tales como la ansiedad y la esquizofrenia, en enfermedades respiratorias e inflamatorias tales como el asma y la artritis reumatoide, respectivamente,

10 y en trastornos gastrointestinales y enfermedades del tracto GI, tales como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, etc. También se informa que los antagonistas de las taquiquininas son útiles para el tratamiento de afecciones alérgicas, inmunorregulación, vasodilatación, broncoespasmo,

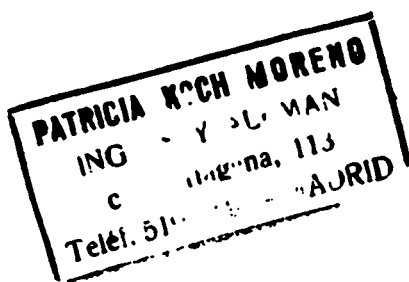
15 control reflejo o neuronal de las vísceras y demencia senil de tipo Alzheimer, emesis, quemaduras solares e infección por *Helicobacter pylori*.

La Publicación internacional No. WO 94/13663 describe una amplia diversidad de compuestos azaheterocíclicos como

20 antagonistas de las taquiquininas tales como los antagonistas de la sustancia P.

Los compuestos de fórmula I, como se definen más adelante, se mencionan genéricamente en la Publicación de la Patente mundial WO 97/03066, que se publicó el 30 de enero

25 de 1997.



Sumario de la Invención

La presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, depresión pediátrica, 5 trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias tales como fobia social y agorafobia; trastorno de estrés post-traumático, trastorno de personalidad límite, dolor agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras solares, incontinencia 10 urinaria, trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis y asma; emesis, incluyendo emesis aguda, retardada y anticipada en la que el estado o el agente emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro estado o agente 15 emético; trastornos causados por *Helicobacter pylori*, trastornos cardiovasculares, trastornos oftálmicos, inflamación del tracto urinario, psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno bipolar, trastornos del movimiento 20 tales como el síndrome de Tourette, síndrome de acinesia-rigidez, trastornos del movimiento asociados a la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía y otras discinesias; trastornos cognitivos tales como demencia (incluyendo la demencia relacionada con la edad y la demencia senil de tipo 25 Alzheimer) y trastornos de la memoria; trastornos de la

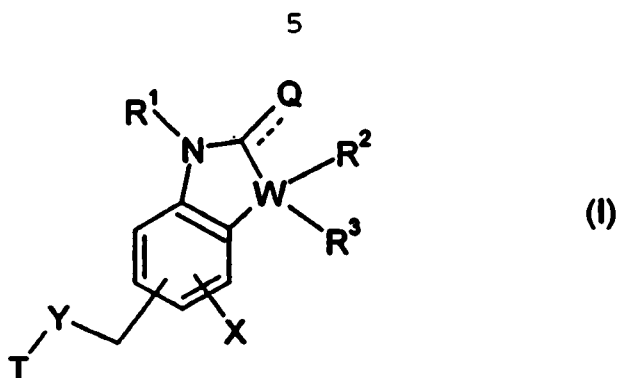
alimentación tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adicciones

5 a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja, tal como el síndrome de hombro/mano; trastornos de hipersensibilidad tales como hipersensibilidad a la hiedra

10 venenosa; fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades reumáticas tales como fibrositis; eccema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpética, cistitis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, colitis, trastornos fibrosantes y del colágeno

15 tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos de la circulación sanguínea debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con la inducción o supresión inmune tales como lupus sistémico eritematoso, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende

20 administrar al mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad de un compuesto de fórmula química (I):



en la que W es metileno, etileno, propileno, vinileno, -
CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-S- o -S-CH₂-;

R¹, R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-
10 C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃ o halo-alquilo C₁-C₃, con la
condición de que cuando W es metileno, ni R² ni R³ sean
hidrógeno;

X es halo, alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃,
o alqueno C₁-C₃;

15 Y es imino u oxi;

Q es oxígeno o azufre y presenta un doble enlace con el
carbono al que está unido, o Q es CH₃ y presenta un enlace
sencillo con el carbono al que está unido; y

T es (2S,3S)-2-difenilmetilquinuclidin-3-ilo, (2S,3S)-2-
20 difenilmetil-1-azanorbornan-3-ilo; o (2S,3S)-2-
fenilpiperidin-3-ilo, estando el grupo fenilo de dicho
(2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilo opcionalmente sustituido con
uno o más sustituyentes, preferiblemente de cero a 3
sustituyentes, seleccionados independientemente entre halo,
25 alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno a siete

átomos de flúor, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a siete átomos de flúor, amino, ciano, nitro, alquil(C₁-C₆)-amino y di[alquil(C₁-C₆)]amino; y

la línea de trazos representa un doble enlace opcional;
5 con la condición de que R¹ no puede ser (alcoxi C₁-C₃)-CH₂- o halo-CH₂-;

o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a una composición
10 farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias tales como fobia social y agorafobia; trastorno de estrés
15 post-traumático, trastorno de personalidad límite, dolor agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras solares, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis y asma; emesis, incluyendo emesis aguda, retardada y anticipada
20 en la que el estado o el agente emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro estado o agente emético; trastornos causados por *Helicobacter pylori*, trastornos cardiovasculares, trastornos oftálmicos, inflamación del tracto urinario, psicosis, esquizofrenia,
25 trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento

disruptivo, trastorno bipolar, trastornos del movimiento tales como el síndrome de Tourette, síndrome de acinesia-rigidez, trastornos del movimiento asociados a la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía y otras discinesias;

5 trastornos cognitivos tales como demencia (incluyendo la demencia relacionada con la edad y la demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria; trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome

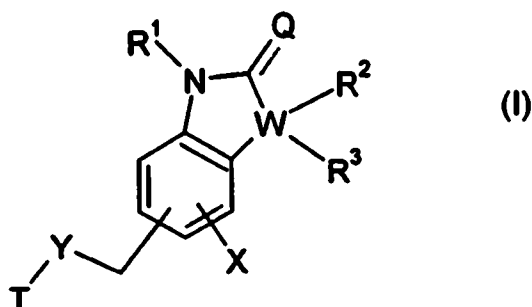
10 de fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adicciones a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja, tal

15 como el síndrome de hombro/mano; trastornos de hipersensibilidad tales como hipersensibilidad a la hiedra venenosa; fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades reumáticas tales como fibrositis; eccema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpética, cistitis,

20 enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, colitis, trastornos fibrosantes y del colágeno tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos de la circulación sanguínea debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con la inducción

25 o supresión inmune tales como lupus sistémico eritematoso,

en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula general



o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

W es metileno, etileno, propileno, vinileno, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-S- o -S-CH₂-;

R¹, R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃ o halo-alquilo C₁-C₃, con la condición de que cuando W es metileno, ni R² ni R³ sean hidrógeno;

X es halo, alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃ o alqueno C₁-C₃;

Y es amino u oxi;

Q es oxígeno o azufre y presenta un doble enlace con el carbono al que está unido, o Q es CH₃ y presenta un enlace sencillo con el carbono al que está unido; y

T es (2S,3S)-2-difenilmetilquinuclidin-3-ilo, (2S,3S)-2-difenilmetil-1-azanorbornan-3-ilo; o (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilo, estando el grupo fenilo de dicho

13

(2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno a siete átomos de flúor, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno a siete átomos de flúor, amino, ciano, nitro, alquil(C₁-C₆)-amino y di[alquil(C₁-C₆)]amino; y

la línea de trazos representa un doble enlace opcional; con la condición de que R¹ no puede ser (alcoxi C₁-C₃)-

10 CH₂- o halo-CH₂-;

o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a compuestos de fórmula I en la que Y es amino; T es (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilo, Q es oxígeno, X es metoxi, R¹ es metilo, W es etileno o metileno, tanto R² como R¹ sin hidrógeno cuando W es etileno, y tanto R² como R³ son metilo cuando W es metileno.

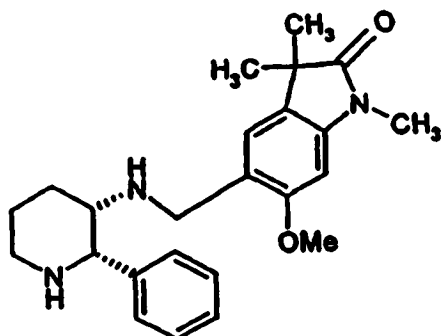
20 Esta invención también se refiere a los siguientes compuestos y a sus sales farmacéuticamente aceptables:

PATRICIA KOCH MORENO
INGLÉS Y ALEMAN
C. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

24 / 7

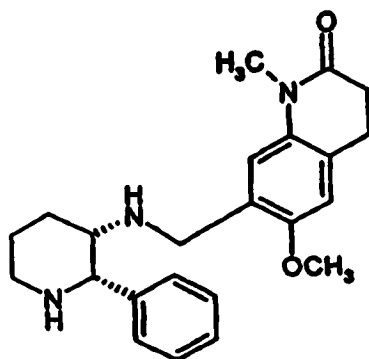
10

5



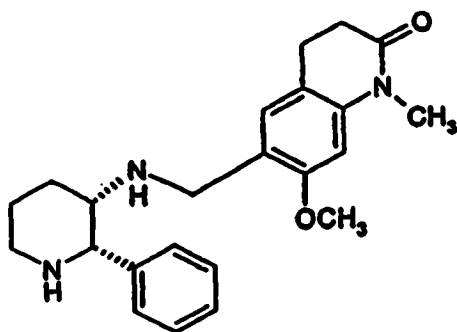
IA

10



IB

15

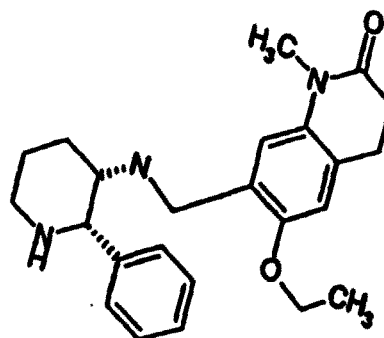


IC

20

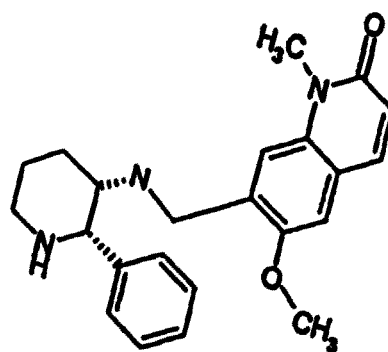
11

5



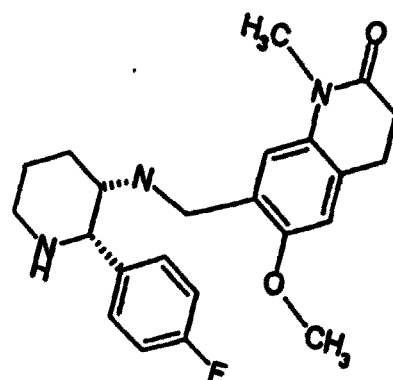
ID

10



IE

15



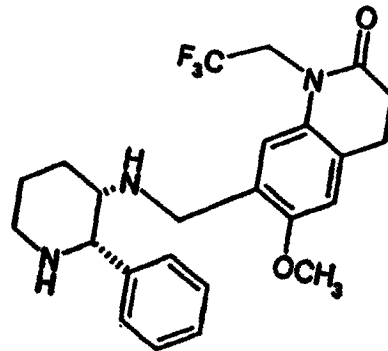
IF

20

PATRICIA KOCH MORENO
ING. S. Y. ALTMAN
C. Cartagena, 113
Teléf. 5195990 - MADRID

12

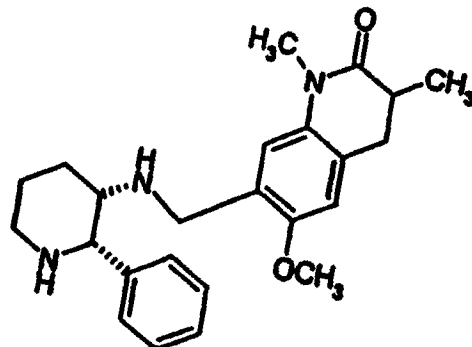
5



IG

10

15



IH

Los compuestos de fórmula I son especialmente valiosos para uso en el tratamiento de los trastornos y afecciones mencionados anteriormente porque, además de su capacidad de antagonizar la sustancia P en sus sitios receptores, su mecanismo de eliminación principal en los seres humanos no es una biotransformación oxidativa mediada por CYP2D6. Por lo tanto, estos compuestos, cuando se administran como fármacos, no tienen los niveles plasmáticos variables asociados con fármacos para los que el mecanismo de eliminación principal en los seres humanos es una biotransformación mediada por CYP2D6. Además, como estos compuestos son sólo inhibidores débiles de CYP2D6, su administración a los seres humanos no producirá las interacciones fármaco-fármaco típicas de los inhibidores fuertes de CYP2D6.

Esta invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias tales como fobia social y agorafobia; trastorno de estrés post-traumático y trastorno de personalidad límite en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar al mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección
5 seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias tales como fobia social y agorafobia; trastorno de estrés post-traumático y trastorno de personalidad límite en un
10 mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Esta invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias tales como fobia
20 social y agorafobia; trastorno de estrés post-traumático, trastorno de personalidad límite, dolor agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras solares, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis y asma; emesis,
25 incluyendo emesis aguda, retardada y anticipada en la que el

estado o el agente emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro estado o agente emético; trastornos causados por *Helicobacter pylori*, trastornos cardiovasculares, trastornos oftálmicos, inflamación del tracto urinario, psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno bipolar, trastornos del movimiento tales como el síndrome de Tourette, síndrome de acinesia-rigidez, trastornos del movimiento asociados a la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía y otras discinesias; trastornos cognitivos tales como demencia (incluyendo la demencia relacionada con la edad y la demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria; trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adicciones a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja, tal como el síndrome de hombro/mano; trastornos de hipersensibilidad tales como hipersensibilidad a la hiedra venenosa; fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades reumáticas tales como fibrositis; eccema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpética, cistitis,

enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, colitis, trastornos fibrosantes y del colágeno tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos de la circulación sanguínea debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con la inducción o supresión inmune tales como lupus sistémico eritematoso, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad de un compuesto de fórmula I en la que Y es imino, T es (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilo, Q es oxígeno, X es metoxi, R¹ es metilo, W es etileno o metileno, tanto R² como R³ son hidrógeno cuando W es etileno, y tanto R² como R³ son metilo cuando W es metileno, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal afección.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias tales como fobia social y agorafobia; trastorno de estrés post-traumático, trastorno de personalidad límite, dolor agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras solares, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis y

asma; emesis, incluyendo emesis aguda, retardada y anticipada en la que el estado o el agente emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro estado o agente emético; trastornos causados por *Helicobacter*
5 *pylori*, trastornos cardiovasculares, trastornos oftálmicos, inflamación del tracto urinario, psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno bipolar, trastornos del movimiento tales como el síndrome de Tourette, síndrome de acinesia-
10 rigidez, trastornos del movimiento asociados a la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía y otras discinesias; trastornos cognitivos tales como demencia (incluyendo la demencia relacionada con la edad y la demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria; trastornos de la
15 alimentación tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adicciones a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con
20 el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja, tal como el síndrome de hombro/mano; trastornos de hipersensibilidad tales como hipersensibilidad a la hiedra venenosa; fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud,
25 enfermedades reumáticas tales como fibrositis; eccema,

rinitis, alergias, neuralgia post-herpética, cistitis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, colitis, trastornos fibrosantes y del colágeno tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; 5 trastornos de la circulación sanguínea debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con la inducción o supresión inmune tales como lupus sistémico eritematoso, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I en la que Y es imino, 10 T es (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilo, Q es oxígeno, X es metoxi, R¹ es metilo, W es etileno o metileno, tanto R² como R³ son hidrógeno cuando W es etileno, y tanto R² como R³ son metilo cuando W es metileno; o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal 15 afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo- 20 compulsivo, trastorno de pánico, fobias tales como fobia social y agorafobia; trastorno de estrés post-traumático, trastorno de personalidad límite, dolor agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras solares, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios tales como artritis 25 reumatoide, osteoartritis, psoriasis y asma; emesis,

incluyendo emesis aguda, retardada y anticipada en la que el estado o el agente emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro estado o agente emético; trastornos causados por *Helicobacter pylori*,
5 trastornos cardiovasculares, trastornos oftálmicos, inflamación del tracto urinario, psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno bipolar, trastornos del movimiento tales como el síndrome de Tourette, síndrome de acinesia-
10 rigidez, trastornos del movimiento asociados a la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía y otras discinesias; trastornos cognitivos tales como demencia (incluyendo la demencia relacionada con la edad y la demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria; trastornos de la
15 alimentación tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adicciones a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con
20 el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja, tal como el síndrome de hombro/mano; trastornos de hipersensibilidad tales como hipersensibilidad a la hiedra venenosa; fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud,
25 enfermedades reumáticas tales como fibrositis; eccema,

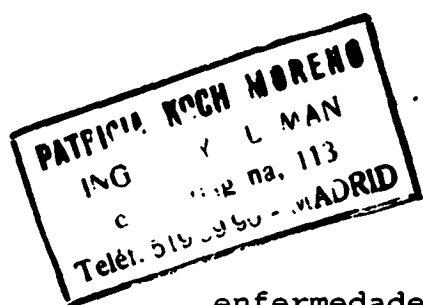
rinitis, alergias, neuralgia post-herpética, cistitis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, colitis, trastornos fibrosantes y del colágeno tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; 5 trastornos de la circulación sanguínea debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con la inducción o supresión inmune tales como lupus sistémico eritematoso, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar al mamífero en necesidad de tal tratamiento una 10 cantidad para antagonizar el receptor de la sustancia P de un compuesto de fórmula I en la que Y es amino, T es (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilo, Q es oxígeno, X es metoxi, R¹ es metilo, W es etileno o metileno, tanto R² como R³ son hidrógeno cuando W es etileno, y tanto R² como R³ son metilo 15 cuando W es metileno, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, 20 depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias tales como fobia social y agorafobia; trastorno de estrés post-traumático, trastorno de personalidad límite, dolor agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras 25 solares, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios



35

tales como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis y asma; emesis, incluyendo emesis aguda, retardada y anticipada en la que el estado o el agente emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro
5 estado o agente emético; trastornos causados por *Helicobacter pylori*, trastornos cardiovasculares, trastornos oftálmicos, inflamación del tracto urinario, psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno bipolar, trastornos del movimiento
10 tales como el síndrome de Tourette, síndrome de acinesia-rigidez, trastornos del movimiento asociados a la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía y otras discinesias; trastornos cognitivos tales como demencia (incluyendo la demencia relacionada con la edad y la demencia senil de tipo
15 Alzheimer) y trastornos de la memoria; trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adicciones
20 a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja, tal como el síndrome de hombro/mano; trastornos de hipersensibilidad tales como hipersensibilidad a la hiedra
25 venenosa; fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud,



36

enfermedades reumáticas tales como fibrositis; eccema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpética, cistitis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, colitis, trastornos fibrosantes y del colágeno
5 tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos de la circulación sanguínea debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con la inducción o supresión inmune tales como lupus sistémico eritematoso, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una
10 cantidad para antagonizar el receptor de la sustancia P de un compuesto de fórmula I en la que Y es amino, T es (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilo, Q es oxígeno, X es metoxi, R¹ es metilo, W es etileno o metileno, tanto R² como R³ son hidrógeno cuando W es etileno, y tanto R² como R³ son metilo
15 cuando W es metileno; o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término "alquilo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye radicales
20 hidrocarburo monovalentes saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos o combinaciones de los mismos.

El término "halo-alquilo C₁-C₃", como se usa en este documento, significa un radical alquilo C₁-C₃ sustituido con
25 uno o más halógenos (por ejemplo, Cl, F, I o Br) incluyendo,

pero sin limitación, clorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-tricloroetilo y similares.

El término "alcoxi", según se usa en este documento, significa "alquil-O-", definiéndose "alquilo" como se ha
5 indicado anteriormente.

A menos que se indique otra cosa, el término "uno o más halógenos", como se usa en este documento, se refiere a una cantidad de uno al número máximo de sustituyentes halógeno posibles basándose en el número de sitios de unión
10 disponibles.

El término "tratar", como se usa en este documento, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección al que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección. El término
15 "tratamiento", como se usa en este documento, se refiere al acto del tratar, como se acaba de definir tratar.

Los compuestos de fórmula I pueden tener centros ópticos y, por lo tanto, pueden existir en diferentes configuraciones enantioméricas. La fórmula I, como se ha representado
20 anteriormente, incluye todos los enantiómeros, diastereómeros y otros estereoisómeros de los compuestos representados en la fórmula estructural I, así como mezclas racémicas y otras mezclas de los mismos.

La fórmula I también incluye todas las formas marcadas
25 con radioisótopos de los compuestos representados en la

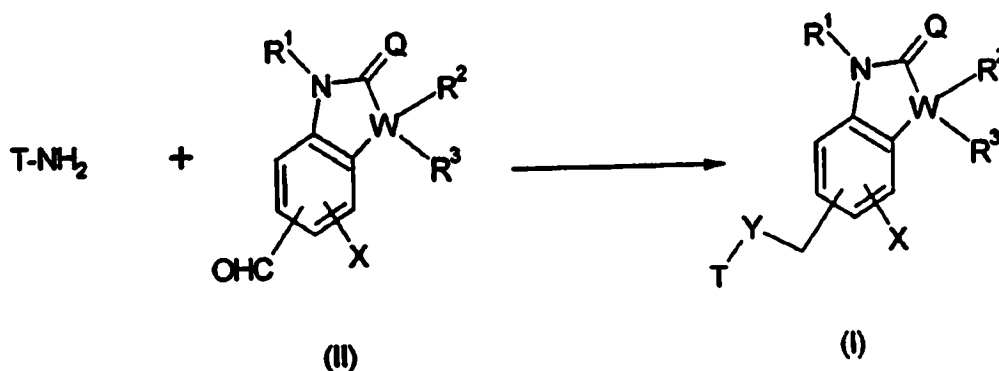
fórmula estructural I. Los compuestos marcados con radioisótopos preferidos de fórmula I son aquellos en los que los radioisótopos marcadores se seleccionan entre ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I y ^{125}I . Tales compuestos marcados con radioisótopos son
5 útiles como herramientas de investigación y diagnóstico en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión tanto en animales como en los seres humanos.

Descripción Detallada de la Invención

Los compuestos de fórmula (I) de esta invención pueden
10 prepararse como se describe en los siguientes esquemas de reacción.

A menos que se indique otra cosa, en los esquemas de reacción que se muestran a continuación, R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z, W, Q y T son como se han definido anteriormente.

15 Esquema A-I



20

El esquema A-I ilustra un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (I) mediante aminación reductora de un
25 compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula: T-NH_2

(Y=NH). La reducción puede realizarse mediante hidrogenación catalítica o con varios reactivos hidruro en un disolvente inerte a la reacción. La hidrogenación catalítica puede realizarse en presencia de un catalizador metálico tal como

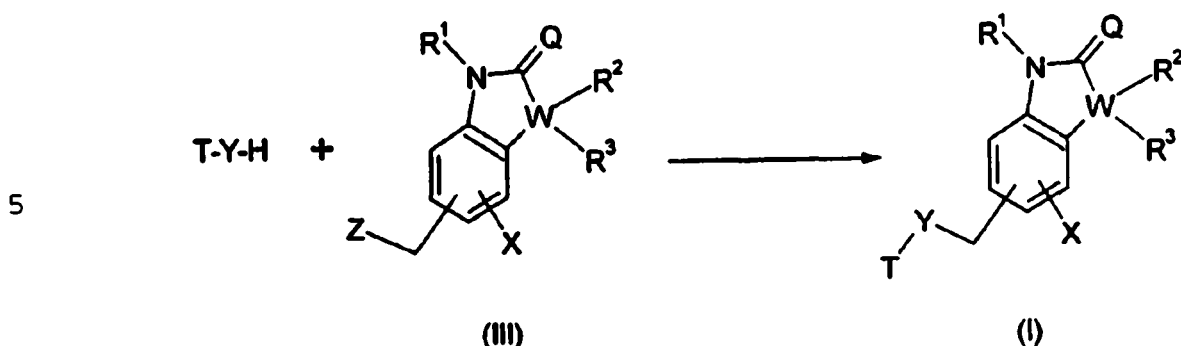
5 paladio o níquel Raney. Los reactivos hidruro adecuados incluyen borohidruros tales como borohidruro sódico (NaBH_4), cianoborohidruro sódico (NaBH_3CN) y triacetoxiborohidruro sódico ($\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$), boranos, reactivos basados en aluminio y trialquilsilanos. Los disolventes adecuados incluyen

10 disolventes polares tales como metanol, etanol, cloruro de metileno, tetrahidrofurano (THF), dioxano y acetato de etilo. Esta reacción típicamente se realiza a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente a una temperatura de 0°C a 25°C durante un

15 período de 5 minutos a 48 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) de esta invención pueden prepararse como se muestra en el siguiente Esquema A-II.

Esquema A-II



(siendo Z un grupo saliente tal como halo o sulfonato
10 incluyendo tosilato (p-toluenosulforato) o mesilato
(bencenosulfonato)).

Haciendo referencia al Esquema A-II, los compuestos de
fórmula (I) de esta invención pueden prepararse mediante la
reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto
15 de fórmula: T-Y-H. Cuando Y es NH, el compuesto (III) puede
tratarse con T-NH₂ en presencia de una base (por ejemplo,
K₂CO₃ o Na₂CO₃) en un disolvente polar (por ejemplo, metanol,
etanol, alcohol isopropílico, THF, dioxano, dimetilformamida
(DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO)). Cuando Y es O, el compuesto
20 (III) puede tratarse con T-OH en presencia de una base (por
ejemplo, NaH o KH) en un disolvente polar (por ejemplo, THF,
dioxano, DMF o DMSO). Esta reacción se realiza típicamente
a una temperatura que varía de -78°C a la temperatura de
reflujo del disolvente, preferiblemente de 0°C a 25°C,
25 durante un período de 5 minutos a 48 horas, preferiblemente

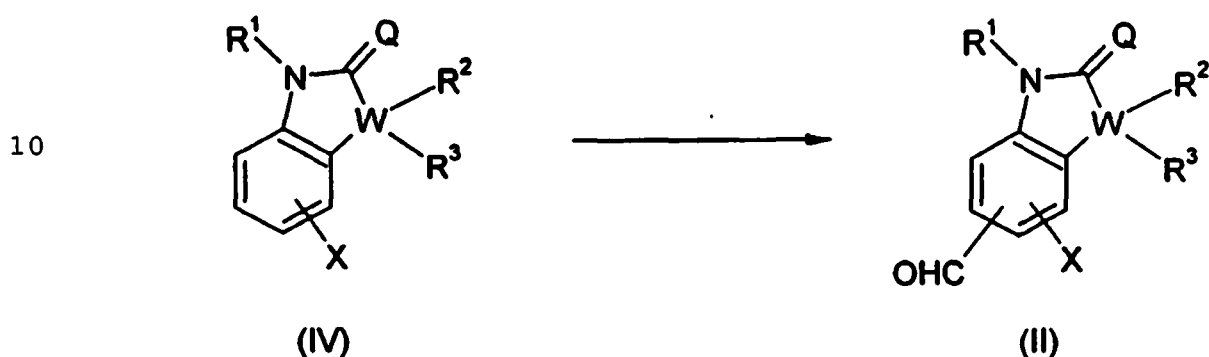
de 0,5 a 12 horas.

Los compuestos (III) pueden prepararse mediante la reducción de un aldehído de fórmula (II), seguida de la conversión de un grupo hidroxilo del compuesto resultante en un grupo saliente, Z. La reducción del aldehído (II) puede realizarse usando una diversidad de agentes reductores en un disolvente inerte a la reacción. Los sistemas adecuados de agente reductor/disolvente incluyen tetrahidroborato sódico (NaBH_4) en metanol o etanol; tetrahidroborato de litio (LiBH_4) en THF o éter dietílico; hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4), hidruro de litio y trietoxialuminio ($\text{LiAl}(\text{OEt})_3\text{H}$), hidruro de litio y terc-butoxialuminio ($\text{LiAl}(\text{O}i\text{Bu})_3\text{H}$) o trihidruro de aluminio (AlH_3) en THF o éter dietílico; e hidruro de iso-butil-aluminio ($i\text{-BuAlH}_2$) o hidruro de diisopropil-aluminio (DIBAL-H) en diclorometano, THF o n-hexano. Generalmente, esta reacción se realiza a una temperatura de 20°C a 25°C durante un período de 5 minutos a 12 horas. Después, el grupo hidroxilo del compuesto resultante se convierte en un grupo saliente, Z (por ejemplo, halo tal como cloro, bromo, yodo o fluoro, o sulfonato, incluyendo tosilato o mesilato). La conversión del grupo hidroxilo en el grupo saliente Z, puede realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, cuando Z es sulfonato, tal como tosilato o mesilato, el compuesto hidroxilo se hace reaccionar

con sulfonato en presencia de piridina o trietilamina en diclorometano. Cuando Z es halo, tal como cloro o bromo, el compuesto hidroxí puede tratarse con SOX_2 (X es Cl o Br) en presencia de piridina.

- 5 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse como se ilustra en el siguiente esquema B.

Esquema B



- 15 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse mediante formilación directa o indirecta de un compuesto de fórmula (IV). Puede usarse cualquier procedimiento de formilación conocido por los especialistas en la técnica para introducir un grupo formilo en un anillo de benceno. Por
- 20 ejemplo, puede realizarse una formilación directa poniendo en contacto el compuesto (IV) con un agente de formilación adecuado, en presencia de un catalizador adecuado. Los sistemas adecuados de agente de formilación/catalizador incluyen diclorometil metil éter/cloruro de titanio (IV)
- 25 $(\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3/\text{TiCl}_4)$, ácido trifluoroacético $(\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H})$ /

hexametilentetramina (condiciones de Duff modificadas) y tricloruro de fosforilo (POCl_3)/DMF (condiciones de Vilsmeier). La formilación indirecta puede conseguirse mediante la halogenación del compuesto (IV), el
5 desplazamiento del átomo de halógeno introducido por un grupo ciano y después la reducción del compuesto sustituido con ciano resultante. La halogenación como se usa en este documento puede realizarse de acuerdo con el procedimiento presentado en G.A. Olah y col., J. Org. Chem., 58, 3194
10 (1993). El desplazamiento del átomo de halógeno con un grupo ciano puede realizarse de acuerdo con los procedimientos presentados en D. M. Tschaem y col., Synth. Commun., 24, 887 (1994), K. Takagi y col., 64, Bull. Chem. Soc. Jpn., 64, 1118 (1991). La reducción, como se usa en este documento, puede
15 realizarse en presencia de hidruro de diisopropil-aluminio (DIBAL-H) en diclorometano o níquel Raney en ácido fórmico.

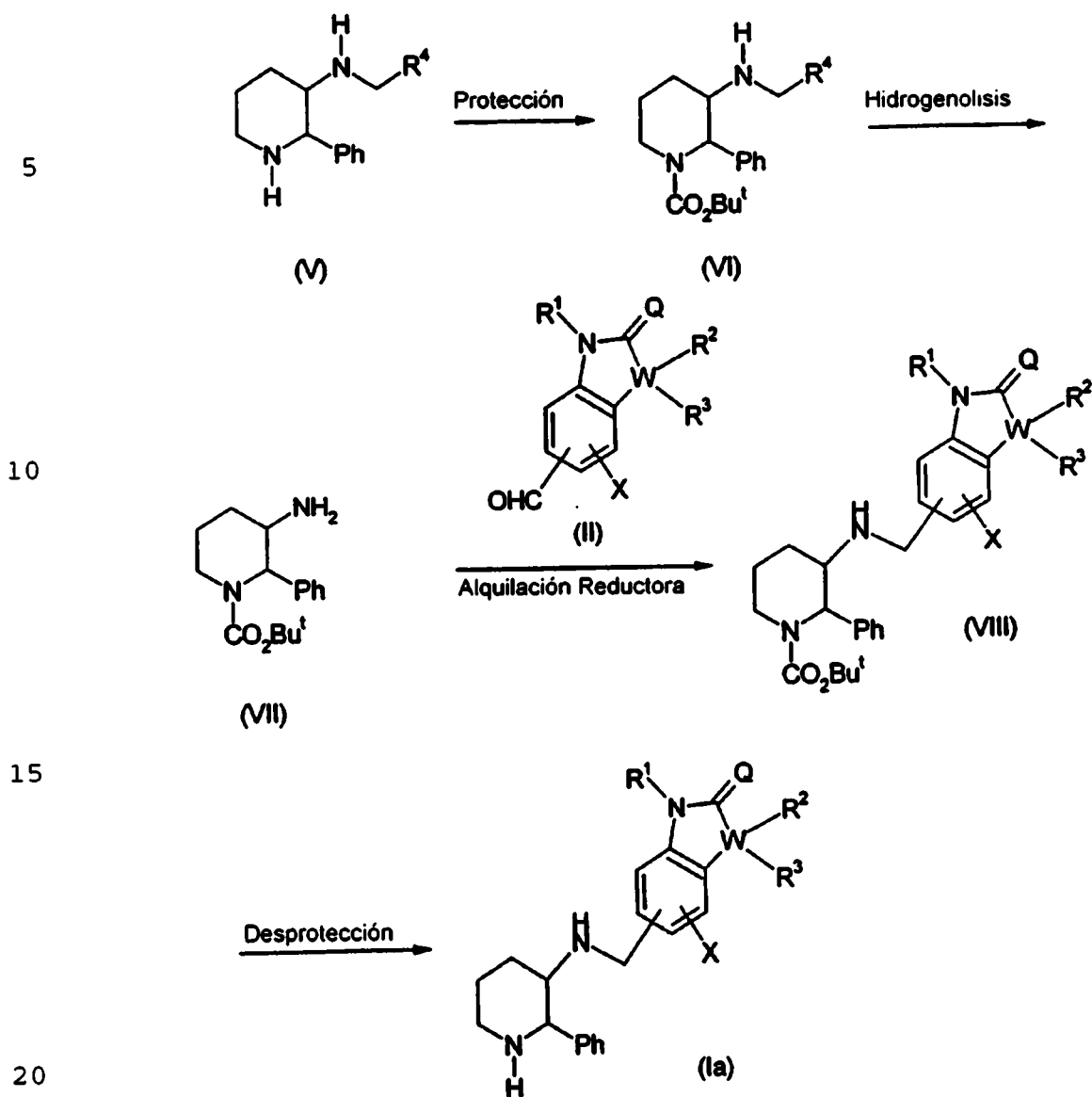
Además, el compuesto (II) en el que W es vinileno puede prepararse mediante deshidrogenación de la fórmula (II) en la que W es etileno, en un disolvente adecuado tal como
20 dioxano.

Los materiales de partida de fórmula (IV) son compuestos conocidos que están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (IV) en la que R^1 es alquilo, pueden
25 prepararse mediante N-alquilación de los correspondientes

compuestos (IV) en los que R^1 es hidrógeno, en presencia de una base (por ejemplo, NaH o KH) en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMSO, DMF y THF). Los compuestos de fórmula (IV) en la que R^2 o R^3 no es hidrógeno, también pueden
5 prepararse a partir de los correspondientes compuestos (IV) en los que R^2 o R^3 es hidrógeno, usando técnicas similares a las descritas anteriormente. Los compuestos (IV) también pueden prepararse por otros procedimientos, tales como los descritos en la Patente europea No. 385 662 y en C. Crestini
10 y col., Synth. Commun., 24, 2853 (1994) o G. W. Rewcastle y col., J. Med. Chem., 37, 2033 (1994). El compuesto (IV) en el que Q es S, puede prepararse mediante tionación del correspondiente compuesto (IV) en el que Q es O. Los agentes de tionación adecuados son el reactivo de Lawesson
15 (Tetrahedron, 41, 5061 (1985)) y P_4S_{10} (Chem. Pharm. Bull., 10, 647 (1962)).

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) en la que T es 2-fenilpiperidinilo e Y es NH pueden prepararse como se muestra en el siguiente Esquema A-III.

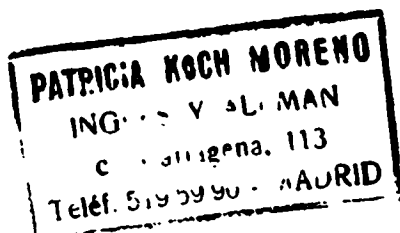
Esquema A-III



El Esquema A-III ilustra la preparación de compuestos de fórmula (Ia) (correspondiente al Compuesto (I) en el que T es 2-fenilpiperidinilo e Y es NH).

Haciendo referencia al Esquema A-III, la N-protección de un compuesto de fórmula (V) (R^4 es fenilo o un grupo similar) puede realizarse mediante tratamiento con $(t\text{-BuOCO})_2\text{O}$ (Boc_2O), en presencia de una base tal como bicarbonato sódico (NaHCO_3) o trietilamina (Et_3N), para obtener un compuesto de fórmula (VI). El compuesto de fórmula (VI) se somete a hidrogenólisis para obtener un compuesto de fórmula (VII) (en la que R^5 es fenilo; y R^6 es t-butoxicarbonilo). Puede realizarse una ruta alternativa para la N-protección de un compuesto de fórmula (V) mediante tratamiento con cloruro de carbobenzoxi (Cbz-Cl), en presencia de una base tal como bicarbonato sódico (NaHCO_3) o trietilamina (Et_3N), siendo R^5 fenilo; y siendo R^6 benciloxicarbonilo. La hidrogenólisis puede realizarse mediante tratamiento con H_2 o formiato amónico (HCO_2NH_4), en presencia de un catalizador metálico tal como paladio sobre carbón (por ejemplo, paladio al 20% sobre carbón), en un disolvente adecuado. Después, el compuesto (VII) se somete a la aminación reductora que se ha descrito en el Esquema A-I. El compuesto (VIII) puede convertirse en un compuesto de fórmula (Ia) mediante tratamiento con un catalizador ácido tal como clorhidrato (HCl) en metanol, HCl concentrado en acetato de etilo o $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ en dicloroetano.

Los compuestos de fórmula (I), y los intermedios mostrados en los esquemas de reacción anteriores, pueden



47

aislarse y purificarse por procedimientos convencionales tales como recristalización o separación cromatográfica.

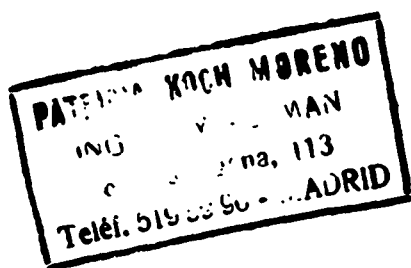
Como los compuestos de fórmula (I) de esta invención poseen al menos dos centros asimétricos, pueden existir en 5 diversas formas o configuraciones estereoisoméricas. Por lo tanto, los compuestos pueden existir en formas ópticamente activas (+) y (-) separadas, así como en mezclas de las mismas. La presente invención incluye todas estas formas dentro de su alcance. Los isómeros individuales pueden 10 obtenerse por procedimientos conocidos tales como resolución óptica, reacción ópticamente selectiva o separación cromatográfica, en la preparación del producto final o su intermedio.

Como los compuestos de fórmula (I) de esta invención son 15 compuestos básicos, pueden formar una amplia diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales tienen que ser farmacéuticamente aceptables para la administración a los animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto 20 básico de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable, después simplemente convertir esta sal en el compuesto de base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino y, posteriormente, convertir la base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente 25 aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos

básicos de esta invención se preparan fácilmente mediante el tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido, en un disolvente acuoso o en un disolvente orgánico
5 adecuado tal como metanol o etanol. Tras la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos mencionados anteriormente de esta
10 invención son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato
15 o citrato ácido, tartrato o bi-tartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

Los compuestos de la invención que también tienen grupos
20 ácidos pueden formar sales básicas con diversos cationes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, las sales de sodio y potasio. Todas estas sales se preparan por técnicas convencionales.

25 Las bases químicas que se usan como reactivos para



preparar las sales básicas farmacéuticamente aceptables de esta invención son las que forman sales de bases no tóxicas con los derivados ácidos descritos en este documento. Estas sales básicas no tóxicas particulares incluyen las derivadas de cationes farmacéuticamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio, magnesio, etc. Estas sales pueden prepararse fácilmente mediante el tratamiento de los compuestos ácidos mencionados anteriormente con una solución acuosa que contiene el catión farmacéuticamente aceptable deseado y, posteriormente, la evaporación de la solución resultante a sequedad, preferiblemente a presión reducida. Como alternativa, también pueden prepararse mezclando las soluciones de compuestos alcanóicos inferiores de los compuestos ácidos y del alcóxido de metal alcalino conjuntamente y después evaporando la solución resultante a sequedad de la misma manera que se ha indicado anteriormente. En cualquier caso, preferiblemente se emplean cantidades estequiométricas de los reactivos con el fin de asegurar que se completa la reacción y que se obtiene el rendimiento máximo del producto final deseado.

Los compuestos activos de la presente invención muestran una actividad significativa de unión al receptor de la sustancia P y, por lo tanto, son valiosos en el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones clínicas que se caracterizan por la presencia de un exceso de actividad de



dicha sustancia P. Tales afecciones incluyen trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso central, enfermedades inflamatorias, emesis, incontinencia urinaria, dolor, migraña o angiogénesis en un mamífero, especialmente en los seres humanos.

Los compuestos activos de fórmula (I) de esta invención pueden administrarse por vía oral, parenteral o tópica a los mamíferos. En general, lo más deseable es administrar estos compuestos a los seres humanos en dosis que varían desde aproximadamente 0,3 mg hasta 750 mg al día, aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo del peso y del estado del sujeto a tratar y de la vía particular de administración elegida. Sin embargo, lo más deseable es emplear un nivel de dosificación que esté en el intervalo de aproximadamente 0,06 mg a aproximadamente 2 mg por kg de peso corporal y por día. No obstante, pueden producirse variaciones dependiendo de la especie de animal a tratar y de su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y del período de tiempo e intervalo en el que se realiza tal administración. En algunos casos pueden ser más que adecuados niveles de dosificación menores que el límite inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que tales niveles de

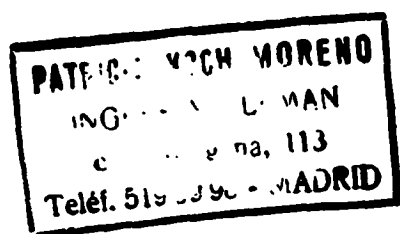
dosificación mayores primero se dividan en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las vías indicadas anteriormente, y tal administración puede realizarse en dosis individuales o múltiples. Más particularmente, los nuevos agentes terapéuticos de la invención pueden administrarse en una amplia diversidad de formas de dosificación diferentes, es decir, pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, tabletas, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizaciones, cremas, ungüentos, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles, diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o aromatizarse convenientemente. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de esta invención están presentes en tales formas de dosificación a niveles de concentración que varían de aproximadamente un 5,0% a aproximadamente un 70% en peso.

Para la administración oral, pueden emplearse

comprimidos que contienen diversos excipientes tales como
celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico,
fosfato dicálcico y glicina, junto con diversos disgregantes
tales como almidón y, preferiblemente, almidón de maíz,
5 patata o tapioca, ácido algínico y ciertos silicatos
complejos, junto con aglutinantes de granulación tales como
polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga.
Además, a menudo son muy útiles para fabricar comprimidos
agentes lubricantes tales como estearato de magnesio,
10 laurilsulfato sódico y talco. También pueden emplearse
composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en
cápsulas de gelatina; los material preferidos a este respecto
también incluyen lactosa o azúcar de la leche, así como
polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean
15 suspensiones acuosas y/o elixires para la administración
oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos
agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes
o tintes y, si se desea, también con agentes emulsionantes
y/o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua,
20 etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones
de los mismos.

Para la administración parenteral, pueden emplearse
soluciones de un compuesto de la presente invención en aceite
de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las
25 soluciones acuosas deben tamponarse convenientemente



B A

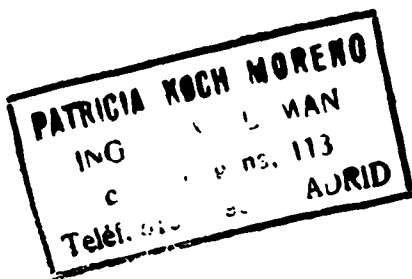
(preferiblemente a $\text{pH} > 8$) si es necesario y el diluyente líquido primero debe hacerse isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para fines de inyección intravenosa. Las soluciones aceitosas son adecuadas para fines de inyección intra-articular, intra-muscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se realiza fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica. Además, también es posible administrar los compuestos de la presente invención tópicamente cuando se tratan afecciones inflamatorias de la piel, y esto puede realizarse preferiblemente por medio de cremas, jaleas, geles, pastas, pomadas y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional.

La actividad de los compuestos de la presente invención como antagonistas de la sustancia P se determina por su capacidad de inhibir la unión de la sustancia P a su sitios receptores en células IM-9 empleando ligandos radiactivos. La actividad antagonista de la sustancia P de los compuestos descritos en este documento se evalúa usando el procedimiento de ensayo convencional descrito por D.G. Payan y col., como se informa en The Journal of Immunology, **133**, 3260 (1984). Este procedimiento esencialmente implica la determinación de la concentración del compuesto individual necesaria para reducir en un 50% la cantidad de ligandos de la sustancia P



marcados con radioisótopos en sus sitios receptores, en dichos tejidos bovinos aislados o células IM-9, proporcionando de esta forma valores de CI_{50} característicos para cada compuesto ensayado. Más específicamente, se
5 determina la inhibición de la unión de [3H]SP a células IM-9 humanas por los compuestos en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), $MnCl_2$ 1 mM, albúmina de suero bovino al 0,02%, bacitracina (40 $\mu g/ml$), leupeptina (4 $\mu g/ml$), quimostatina (2 $\mu g/ml$) y fosforamidón (30 $\mu g/ml$)). La reacción se inicia
10 mediante la adición de células a un tampón de ensayo que contiene [3H]SP 0,56 nM y diversas concentraciones de compuestos (volumen total; 0,5 ml) y la incubación durante 120 minutos a 4°C. La incubación se termina mediante filtración sobre filtros GF/B (sumergidos previamente en
15 polietilenamina al 0,1% durante 2 horas). La unión no específica se define como la radiactividad que queda en presencia de SP 1 μM . Los filtros se ponen en tubos y se someten a un recuento usando un contador de centelleo líquido.

20 El efecto adverso sobre la afinidad de unión a los canales de Ca^{2+} se determina por un estudio de unión a verapamilo en una preparación de membrana de corazón de rata. Más específicamente, el estudio de unión a verapamilo se realiza como se ha descrito previamente por Reynolds y col.,
25 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 237, 731, (1986)). En resumen, las



incubaciones se inician mediante la adición de tejido a tubos que contienen [³H]desmetoxiverapamilo 0,25 nM y diversas concentraciones de compuestos (volumen total; 1 ml). La unión no específica se define como la unión al radioligando que queda en presencia de metoxiverapamilo 3-10 μ M.

La actividad de los compuestos de esta invención contra el trastorno de ansiedad generalizada se determina mediante el ensayo de inhibición del movimiento repetitivo de la pata trasera inducido por GR73632 en jerbos. Más específicamente, los jerbos se anestesian ligeramente con éter y se expone la superficie del cráneo. Se administra GR73632 o vehículo (PBS, 5 μ l) directamente en los ventrículos laterales por medio de una aguja de calibre 25 insertada 4,5 mm por debajo del bregma (precedido por un pretratamiento con un antagonista, 0,1-32,0 mg/kg, s.c. o p.o.). Después de la inyección, los jerbos se ponen individualmente en un vaso de precipitados de 1 l y se controla el movimiento repetitivo de las patas traseras. Algunos compuestos preparados en los siguientes Ejemplos se ensayaron de acuerdo con estos procedimientos de ensayo. Como resultado, se descubrió que los compuestos de la presente invención tienen una buena actividad antagonista hacia la sustancia P, y una actividad particularmente buena contra trastornos del SNC con menos efectos secundarios.

EJEMPLOS

La presente invención se ilustra mediante los siguientes



ejemplos. Sin embargo, debe entenderse que la invención no se limita a los detalles específicos de estos ejemplos. Los puntos de fusión se tomaron con un aparato de puntos de fusión Büchi micro y están sin corregir. Los espectros de absorción de rayos infrarrojos (IR) se midieron mediante un espectrómetro de infrarrojos Shimazu (IR-470). Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C se midieron en CDCl_3 mediante el uso de un espectrómetro de RMN JEOL (JNM-GX270, 270 MHz para ^1H y 67,5 MHz para ^{13}C) a menos que indique otra cosa y las posiciones de los picos se expresan en partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano. Las formas de los picos se indican como se indica a continuación: s, singlete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete; a, ancho.

15

Ejemplo 1

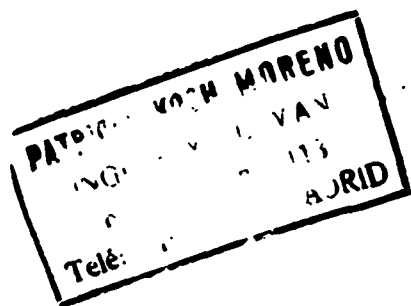
Preparación de monomesilato de (2S,3S)-2-difenilmetil-3-(6-metoxi-1,3,3-trimetiloxindol-5-il)-metilamino-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Compuesto 6)

(i). 6-Metoxioxindol (Compuesto 1)

20 Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos de Quallich y Morrissey (Synthesis 51 (1993)).

(ii). 6-Metoxi-1,3,3-trimetiloxindol (Compuesto 2)

A una suspensión agitada y enfriada con hielo de NaH [60% en aceite, 3,93 g, 98,1 mmoles; lavada tres veces con n-pentano (15,0 ml) antes del uso] en DMF seco (50,0 ml) se



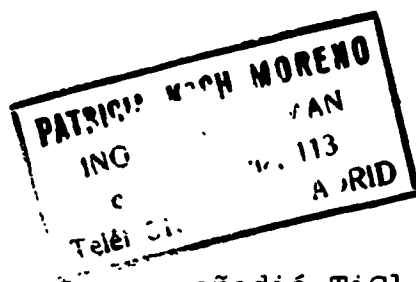
57

añadió en porciones compuesto 1 (4,00 g, 24,5 mmoles). A esta suspensión gris se añadió en porciones MeI puro (6,11 ml, d2,280, 98,1 mmoles) con refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después, la mezcla se enfrió con hielo y se añadió H₂O (90,0 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo/tolueno (AcOEt/PhMe) (2:1; 70,0 ml x 3). Los extractos de AcOEt/PhMe (2:1) reunidos se lavaron con Na₂S₂O₃ ac. (x1), H₂O (x1) y NaCl ac. sat. (x1), se secaron (MgSO₄), se trataron con carbón activado y se concentraron al vacío dando un jarabe rojo (5,18 g). Esta se purificó por cromatografía sobre gel de sílice a presión media [Merck Kieselgel 60, 100 g; n-hexano/AcOEt (20:1-15:1-10:1)] dando el compuesto 2 (4,74 g, 94,2%) en forma de cristales blancos. ¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,34 (s, 6H) ppm.

(iii). 5-Formil-6-metoxi-1,3,3-trimetiloxindol
(Compuesto 3)

20 El compuesto del título 3 se preparó a partir del compuesto 2 mediante aplicación del procedimiento presentado por Rieche, A., Gross, H., y Höft, E., (Org. Synth. Coll. Vol., V, 49).

A una solución agitada y enfriada con hielo del 25 compuesto 2 (1,00 g, 4,87 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (30,0 ml) se



añadió TiCl_4 puro (1,60 ml, d1,730, 14,6 mmoles) seguido de diclorometil metil éter (Cl_2CHOMe) (0,66 ml, d1,271, 7,31 mmoles). Después de completar la adición, la mezcla de color verde oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió H_2O (60,0 ml) con refrigeración con hielo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (20,0 ml x 3). La capa de CH_2Cl_2 y los extractos reunidos se lavaron con NaCl ac. sat. (x1), NaHCO_3 ac. sat. (x1) y NaCl ac. sat., se secaron (MgSO_4), se trataron con carbón activado y se concentraron al vacío dando un sólido blanco. Esta se recrystalizó en $i\text{-PrOH}/i\text{-Pr}_2\text{O}$ dando el compuesto 3 (1,07 g, 94,1%).

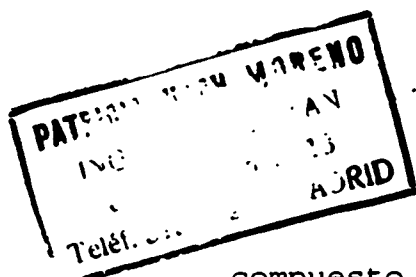
p.f. 190,8-193,2°C; IR ν_{max} (nujol) 1718(s), 1709(s) cm^{-1} ; ^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 10,37 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,36 (s, 6H) ppm. Análisis: % Calculado: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C; 66,94, H; 6,48, N; 6,00. Encontrado: C; 66,84, H; 6,47, N; 6,04.

(iv). (2S,3S)-3-Amino-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Compuesto 4)

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de (J. Med. Chem., 18, 587 (1975)).

(v). (2S,3S)-2-Difenilmetil-3-(6-metoxi-1,3,3-trimetiloxindol-5-il)metilamino-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Compuesto 5)

La alquilación reductora del compuesto 4 con el



59

compuesto 3 se realizó de acuerdo con los procedimientos presentados por Abdel-Magid, A. F., Maryanoff, C. A., y Carson, K. G. (Tetrahedron Lett., 31, 5595 (1990)).

A una solución agitada de compuesto 4 (1,28 g, 4,36 mmoles), compuesto 3 (1,07 g, 4,58 mmoles) y AcOH (0,50 ml, 4,049, 8,72 mmoles) en CH_2Cl_2 seco se añadió triacetoxiborohidruro sódico ($\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$) (1,39 g, 6,54 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla se basificó con NaOH ac. al 10% (aprox. 10,0 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (8,0 ml x 3). La capa de CH_2Cl_2 y los extractos reunidos se lavaron con NaCl ac. sat. (x1), se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío dando un cristal incoloro. Este se recrystalizó en *i*-PrO/*i*-Pr₂O dando el compuesto 5 (1,89 g, 85,0%) en forma de un polvo blanco.

p.f. 184,7-189,1°C; IR ν_{max} (nujol) 1710(s), 1620(m), 1600(débil), 1497(m), 1125(m), 1062(m), 830(débil), 800(débil), 756(débil), 744(débil), 706(débil), 693(m) cm^{-1} ;
 ^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,41-7,30 (m, 2H), 7,32-7,21 (m, 2H), 7,24-7,12 (m, 5H), 6,54 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,49 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,70 (dd, $J = 12,1, 8,1$ Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,61 (d, $J = 12,6$ Hz), 3,27-3,06 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,14 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 2,94 (ddd, $J = 3,9, 3,9, 3,9$ Hz, 1H), 2,77 (a, dd, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 2H), 2,60 (a, dd, $J =$

11,5, 115 Hz), 2,13-2,03 (m, 1H), 2,02-1,86 (m, 1H), 1,75-1,40 (m, 3H), 1,40-1,16 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H) ppm. Análisis: % Calculado para $C_{33}H_{39}N_3O_2$: C; 77,77, H; 7,71, N; 8,24. Encontrado: C; 77,62, H; 7,81, N; 8,15.

5 (vi). Monobesilato de (2S,3S)-2-(difenilmetil-3-(6-metoxi-1,3,3-trimetiloxindol-5-il)metilamino-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Compuesto 6)

Después de disolver el compuesto 5 (0,200 g, 0,392 mmoles) en acetona con calentamiento, a esta solución se
10 añadió una solución de $PhSO_3H \cdot H_2O$ (69,1 mg, 0,392 mmoles) en acetona. Al dejar que esta mezcla se enfriara a temperatura ambiente tuvo lugar la precipitación de sólidos blancos. Tras dejar reposar la mezcla en un refrigerador a 4°C durante una noche, los cristales precipitados se recogieron por
15 filtración, se lavaron con acetona enfriada con hielo (x2) y se secaron al vacío a temperatura ambiente dando el compuesto 6 (0,198 g, 75,7%) en forma de un polvo blanco.

p.f. 242,7-247,7°C (descomp.); IR v_{max} (nujol) 1713(s), 1699(s), 1620(s), 1600(m), 1500(s), 1220(s), 1175(s),
20 1124(s), 853(m), 820(m), 755(s), 725(s), 725(s), 707(s), 698(s) cm^{-1} ; 1H -RMN (270 MHz) δ ($CDCl_3$) 7,76-7,63 (m, 2H), 7,43-7,20 (m, 9H), 7,27-7,12 (m, 3H), 7,13-7,01 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,60-4,45 (m, 1H), 3,70-3,40 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,53 (d, $J = 12,3$
25 Hz, 1H), 3,32-3,20 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,16 (d, $J = 12,3$

Hz, 1H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,35-2,18 (m, 1H), 2,13-1,95 (m, 2H), 2,05-1,65 (m, 2H), 1,65-1,45 (m, 1H), 1,31 (s, 6H) ppm.
Análisis: % Calculado para $C_{39}H_{45}N_3O_5S$: C; 70,14, H; 6,79, N; 6,29. Encontrado: C; 70,09, H; 6,88, N; 6,21.

5

Ejemplo 2

Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-(6-metoxi-1,3,3-trimetiloxindol-5-il)metilamino-2-fenilpiperidina

(Compuesto 13)

(i). (2S,3S)-3-(2-Metoxibencil)amino-2-fenilpiperidina

10 (Compuesto 7)

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO-93-01170.

(ii). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-(2-metoxibencil)amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 8)

15 A una mezcla agitada y enfriada con hielo del compuesto 7 (10,0 g, 27,1 mmoles), NaOH ac. 3,0 M (36,1 ml, 108,4 mmoles) y terc-butanol (15,0 ml) se añadió en una porción (terc-BuOCO)₂O (Boc₂O, 7,39 g, 33,8 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se
20 extrajo con AcOEt (50 ml x 3). Los extractos de AcOEt reunidos se lavaron con H₂O (x 3) y NaCl sat. (x1), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío dando el compuesto 8 (11,27 g, cuantitativo) en forma de un jarabe amarillo pálido.

25 IR ν_{max} (película) 3350(débil), 1693(s), 1605(s),

1590(m), 1492(s), 755(m) cm^{-1} ; ^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,58 (a, d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,36-7,16 (m, 5H), 6,89 (ddd, $J = 7,5$, 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 8,4$, 0,8 Hz, 1H), 5,47 (a, s, 1H), 3,96 (dm, $J = 13,4$ Hz, 1H), 3,87 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,94 (dd, $J = 12,5$, 3,4 Hz, 1H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,74-1,40 (m, 3H), 1,41 (s, 9H) ppm. Esta se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(iii). (2S,3S)-3-Amino-1-terc-butoxicarbonil-2-fenilpiperidina (Compuesto 9)

Una mezcla de compuesto 8 (11,27 g), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20%/C (catalizador de Pearlman, 3,10 g) y MeOH (90 ml) se agitó en una atmósfera de H_2 (matraz) a temperatura ambiente durante una noche. Después se añadió una cantidad adicional de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20%/C (0,55 g), se continuó agitando en atmósfera de H_2 (matraz) a temperatura ambiente durante tres días. El catalizador se retiró por filtración usando Celite y se lavó minuciosamente con MeOH. El filtrado de MeOH y los líquidos de lavado reunidos se concentraron al vacío dando el compuesto 9 bruto (8,59 g, cuantitativo).

Esta se disolvió en EtOH (20,0 ml) y después se añadió una solución caliente de ácido fumárico (1,57 g, 13,5 mmoles) en EtOH (20,0 ml) en una porción a esta solución a temperatura ambiente. Cuando la mezcla se rascó con una espátula, tuvo lugar la precipitación de los sólidos blancos

con facilidad. Tras dejar reposar la mezcla a 4°C en un refrigerador durante una noche, los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con EtOH enfriado con hielo (x1), y se secaron al vacío a 50°C dando una primera producción de semifumarato de (2S,3S)-3-amino-1-(terc-butoxicarbonil)-2-fenilpiperidina (compuesto 10) (6,14 g, 67,8%) en forma de agujas cortas blancas. El filtrado y los líquidos de lavado reunidos se concentraron al vacío dando un sólido residual (4,56 g), que se recrystalizó en EtOH e *i*-Pr₂O dando una segunda producción del compuesto 10 (1,25 g, 13,7%).

p.f. 165,7-168,8°C; Análisis: % calculado para C₁₈H₂₆N₂O₄·0,4H₂O: C, 63,29; H, 7,91; N, 8,20. Encontrado: C; 63,64; H; 8,22; N, 7,79.

Después una suspensión del compuesto 10 (1,24 g, 3,71 mmoles) en H₂O se enfrió con hielo y se añadió NaOH acuoso al 20% hasta que la mezcla se hizo básica. Después, la mezcla se extrajo con AcOEt (x3). Los extractos de AcOEt reunidos se lavaron con NaCl ac. sat. (x1), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío dando el compuesto 9 puro (0,95 g, 93,1%).

IR V_{max} (película) 3370(débil), 3310(débil), 1695(s), 1682(s), 1807(m), 1590 (débil, hombro), 1494(s), 1250(s), 1180(s), 1150(s), 756(m), 703(s) cm⁻¹; ¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,47-7,39 (m, 2H), 7,37-7,23 (m, 5H), 5,19 (a, d, J

= 6,2 Hz, 1H), 4,00 (dm, $J = 13,0$ Hz, 1H), 3,25-3,05 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,83-1,56 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,32 (a, s, 2H) ppm.

(iv). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-(6-metoxi-1,3,3-trimetiloxindol-5-il)metilamino-2-fenilpiperidina
(Compuesto 11)

La alquilación reductora del compuesto 9 con el compuesto 3 se realizó de acuerdo con los procedimientos presentados por Abdel-Magid, A. F., Maryanoff, C. A., y Carson, K. G. (Tetrahedron Lett., 31, 5595 (1990)).

A una solución agitada y enfriada con hielo de compuesto 9 (0,504 g, 1,82 mmoles) y compuesto 3 (0,468 g, 2,01 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (17,0 ml) se añadió $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (0,579 g, 2,73 mmoles) en una porción. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ocho horas, se añadieron $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (0,30 g, 1,42 mmoles) y AcOH (0,104 ml, d1,049, 1,82 mmoles) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante tres noches más. La mezcla se basificó a pH 9-10 con NaOH ac. al 10% (9,0 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (x3). La capa de CH_2Cl_2 y los extractos reunidos se lavaron con NaCl ac. (x1), se secaron (K_2CO_3) y se concentraron al vacío dando un jarabe incoloro (1,06 g). Esto se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Merck Kieselgel 60, 30 g). La elución con CH_2Cl_2 -MeOH (200:1-150:1-100:1) dio el compuesto 11 (0,644 g,

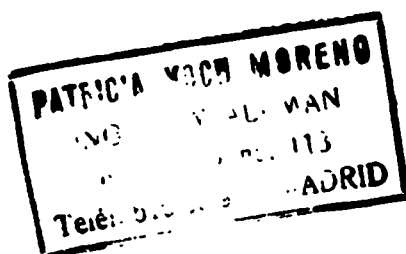
71,9%) en forma de un jarabe incoloro.

IR $\nu_{\max}$ (película) 3345 (débil), 1715(s), 1695(s),
1681(s), 1625(s), 1604(s), 1508(s), 886(m), 820(m), 732(s),
703(s) cm^{-1} ; ^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,60 (a, d, $J = 7,0$ Hz,
5 2H), 7,38-7,23 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,57-5,45
(m, 1H), 4,03-3,89 (m, 1H), 3,84 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,78
(d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,11-2,90
(m, 2H), 1,90-1,74 (m, 2H), 1,74-1,45 (m, 3H), 1,41 (s, 9H),
1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H) ppm.

10 (v). (2S,3S)-3-(6-Metoxi-1,3,3-trimetiloxindol-5-il)metilamino-2-fenilpiperidina (Compuesto 12)

A una solución agitada y enfriada con hielo del
compuesto 11 (0,64 g, 1,31 mmoles) en AcOEt (5,0 ml) se
añadió gota a gota HCl conc. (2,0 ml). La mezcla se agitó
15 a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla se
enfrió con hielo y después se basificó con NaOH ac. al 20%
(aprox. 8,0 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se
extrajo con AcOEt (x3). La capa de AcOEt y los extractos
reunidos se lavaron con NaCl ac. sat. (x1), se secaron (K_2CO_3)
20 y se concentraron al vacío dando el compuesto 12 (0,48 g,
93,6%) en forma de un jarabe incoloro.

IR $\nu_{\max}$ (película) 3330(m), 1710(s), 1620(s), 1600(s),
1500(s), 1250(s), 1125(s), 1060(m) cm^{-1} ; ^1H -RMN (270 MHz) δ
(CDCl_3) 7,38-7,17 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,90
25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,54 (s, 3H),



3,40 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,17 (s, 3H),
2,85 (ddd, $J = 2,4, 2,4, 2,4$ Hz, 1H), 2,80 (ddd, $J = 12,6,$
12,6, 3,1 Hz, 1H), 2,14 (dm, $J = 12,6$ Hz, 1H), 1,93 (ddddd,
 $J = 12,6, 12,6, 12,6, 4,0, 4,0$ Hz, 1H), 1,69 (a, s, 2H), 1,61
5 (dddd, $J = 12,6, 12,6, 3,7, 3,7$ Hz, 1H), 1,42 (dm, $J = 12,6$
Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H) ppm.

Esta se empleó en la siguiente etapa de formación de sal
sin purificación adicional.

(vi). Diclorhidrato de (2S,3S)-3-(6-metoxi-1,3,3-
10 trimetiloxindol-5-il)metilamino-2-fenilpiperidina(Compuesto
13)

A una solución del compuesto 12 (0,48 g, 1,22 mmoles)
en MeOH (0,5 ml) se añadió una cantidad en exceso de Reactivo
10 de Cloruro de Hidrógeno y Metanol (Tokyo Kasei, 6,0 ml).
15 Después de evaporar el disolvente MeOH al vacío, el sólido
residual se recristalizó en MeOH-Et₂O. La mezcla de
recristalización se dejó reposar a 4°C en un refrigerador
durante tres noches. Los cristales precipitados se recogieron
por filtración, se lavaron con Et₂O (x2) y se secaron al
20 vacío a 50°C dando el compuesto 13 (0,401 g, 70,4%) en forma
de un polvo blanco.

p.f. 223,7- 239,7°C; IR $\nu_{\max}$ (nujol) 2900-2200 (a., s),
1718 (s), 1710(s), 1630(s), 1605(m), 1565(s), 1505(s),
1250(s), 1180(s), 1129(s), 1060(m), 900(m), 850(m), 824(m),
25 765(m), 750(s), 692(s) cm⁻¹. Análisis: % Calculado para

$C_{24}H_{33}N_3O_2Cl_2$: C; 61,80, H; 7,13, N; 9,01. Encontrado: C; 61,67, H; 7,13, N; 9,00.

Ejemplo 3

Preparación de (2S,3S)-2-Difenilmetil-3-(6-metoxi-1-metil-

5 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metilamino-1-
azabicyclo[2.2.2]octano (Compuesto 17)

(i). 6-Metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina
(Compuesto 14)

La preparación del compuesto 14 a partir de 6-
10 metoxiquinolina se realizó de acuerdo con los procedimientos
mostrados en el documento EP 385662.

Una mezcla de 6-metoxiquinolina (16 g, 100 mmoles) y
sulfato de dimetilo (13 g, 100 mmoles) en benceno (50 ml) se
calentó a reflujo durante 1 hora. Después, la mezcla de
15 reacción se enfrió a la temperatura ambiente, la solución
naranja se extrajo por decantación. La sal resultante se lavó
con benceno (30 ml x 3). Esta sal se disolvió en H_2O (50 ml)
y la solución se lavó con benceno (30 ml). Esta solución y
una solución de NaOH (12 g, 300 mmoles) en H_2O (50 ml) se
20 añadieron a una mezcla de ferricianuro potásico (66 g, 200
mmoles) en H_2O y CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 15
minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente
durante 15 horas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa
se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 (150 ml). Los extractos
25 reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El

producto bruto se purificó por recristalización en OAcEt/hexano dando el compuesto 14 (12 g, 63 mmoles, 63%) en forma de un cristal amarillo pálido.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,70-6,70 (m, 5H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (s, 3H) ppm.

(ii). 6-Metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Compuesto 15)

Una mezcla del compuesto 14 (3,0 g, 16 mmoles), Pd al 10%-C (0,7 g) y EtOH (20 ml) se calentó en un autoclave a 100°C a una presión de 50 atmósferas de H₂ durante 15 horas. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío dando un sólido bruto. Esta se purificó por recristalización en MeOH dando el compuesto 15 (1,8 g, 9,4 mmoles, 53%) en forma de un cristal incoloro.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 6,96-6,68 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,95-2,56 (m, 4H) ppm.

(iii). 6-Metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-7-carboxaldehído (Compuesto 16)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 15 de la misma manera que el compuesto 3.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,44 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,97 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,66 (t, 2H, J = 7 Hz).

(iv). (2S,3S)-2-Difenilmetil-3-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metilamino-1-

azabicciclo[2.2.2]octano (Compuesto 17)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 16 y del compuesto 4 de la misma manera que el compuesto 5.

p.f. 136-139°C. ¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,38-6,43 (m, 12H), 4,47 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,75-2,55 (m, 13H), 3,54 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,16-1,20 (m, 4H) ppm. Análisis: % Calculado para C₁₂H₁₇N₃O₂•0,25 H₂O: C; 76,84%, H; 7,56%, N; 8,40%. Encontrado: C; 76,81%, H; 7,45%, N; 8,41%.

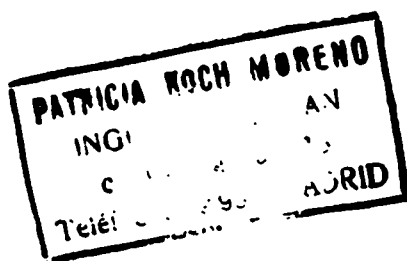
Ejemplo 4

10 Preparación de (2S,3S)-2-difenilmetil-3-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)metilamino-1-azabicciclo[2.2.2]octano (Compuesto 19)

(i). 6-Metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolina-7-carboxaldehído (Compuesto 18)

15 Una mezcla del compuesto 16 (2,0 g, 9,0 mmoles), DDQ (9,0 g, 40 mmoles) y dioxano (100 ml) se agitó y se calentó a 140°C durante dos días. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó
20 mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice dando un sólido amarillo pálido, que se recristalizó dando el compuesto 18 (0,7 g, 31 mmoles, 35%) en forma de un cristal amarillo pálido.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,57 (s, 1H) 7,84 (s, 1H), 7,64 (d, J = 10 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,84 (d, J = 10 Hz, 1H),



70 8

4,00 (s, 3H), 3,75 (s, 3H) ppm.

(ii). (2S,3S)-2-Difenilmetil-3-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)metilamino-1-azabicyclo[2.2.2]octano (Compuesto 19)

5 Este compuesto se preparó a partir del compuesto 18 y del compuesto 4 de la misma manera que el compuesto 5.

p.f. 125-128°C. ¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,61-6,63 (m, 14H), 4,47 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,72-2,55 (m, 9H), 3,66 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,14-1,20 (m, 4H), ppm. Análisis: % Calculado para C₃₂H₃₅N₃O₂•0,5 H₂O•0,4 (2-propanol): C; 75,71%, H; 7,50%, N; 7,98%. Encontrado: C; 75,41%, H; 7,50%, N; 7,91%.

Ejemplo 5

Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina (Compuesto 21)

(i). Diclorhidrato de (2S,3S)-2-Fenilpiperidin-3-amina (Compuesto 20)

Este compuesto se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento EP-558156.

(ii). Diclorhidrato de (2S,3S)-3-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina (Compuesto 21)

Una mezcla de compuesto 20 (250 mg, 1 mmol), compuesto 16 (220 mg, 1 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (400 mg, 25 1,9 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó a temperatura ambiente

durante 24 horas, se inactivó con NaHCO_3 ac., y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . Los extractos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando una base libre del compuesto 21. Esta se transformó en la sal clorhidrato con HCl-MeOH , que se lavó con IPA dando el compuesto 21 (100 mg, 0,22 mmoles, 22%) en forma de un cristal incoloro.

p.f. 265-268°C. IR ν_{max} (KBr) 3415, 2935, 1673, 1647, 1556, 1513, 1469, 1452, 1430, 1366, 1249, 1185, 1163, 1065, 1027 cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz) δ (base libre; CDCl_3) 7,43-6,52 (m, 7H), 4,00-3,28 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,96-1,45 (m, 10H) ppm. Análisis: % Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C; 59,87%, H; 6,99%, N; 9,11%. Encontrado: C; 59,82%, H; 7,37%, N; 9,23%.

El compuesto obtenido se sometió al ensayo de unión de IM-9, al ensayo de movimiento repetido inducido por $[\text{Sar}^9, \text{Met}(\text{O}_2)]$ sustancia P y al estudio de unión a verapamilo como se ha descrito anteriormente, obteniendo resultados menores de 0,1 nM, 52% (% de inhibición para un registro de 0,3 mg/kg) y mayores de 3000 nM, respectivamente.

Ejemplo 6

Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-(6-Isopropoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina (Compuesto 26)

(i). 6-Hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

(Compuesto 22)

A una solución agitada del compuesto 15 (500 mg, 2,61 mmoles) en CH_2Cl_2 (7 ml) se añadió BBR_3 (1,0 M en CH_2Cl_2 , 5,74 ml, 5,74 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua con hielo. La capa acuosa se extrajo con AcOEt (x 2). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron dando el compuesto 22 (350 mg, 76%) en forma de un cristal incoloro.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 6,85 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,75-6,70 (m, 2H), 3,34 (3H, s), 2,86 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,63 (2H, t, $J = 7,1$ Hz) ppm.

(ii). 6-Isopropoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (Compuesto 23)

A una solución agitada de compuesto 22 (350 mg, 1,98 mmoles) y 2-yodopropano (0,590 ml, 5,93 mmoles) en acetona (16 ml) se añadió Cs_2CO_3 (2,90 g, 8,91 mmoles) y se calentó a 55°C durante 3 h. La mezcla se filtró sobre Celite y se lavó con acetona. El filtrado se concentró dando el compuesto bruto 23. Esta se diluyó con AcOEt , se lavó con agua y NaCl ac. sat., se secó (MgSO_4) y se concentró. Esta se purificó por cromatografía sobre SiO_2 dando el compuesto 23 (382 mg, 88%) en forma de un aceite incoloro.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 6,88 (1H, d, $J = 8,4$ Hz),

6,80-6,70 (m, 2H), 4,49 (1H, hep, $J = 5,9$ Hz), 3,33 (3H, s),
2,86 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,66-2,59 (2H, m), 1,33 (6H, d, J
 $= 5,9$ Hz) ppm.

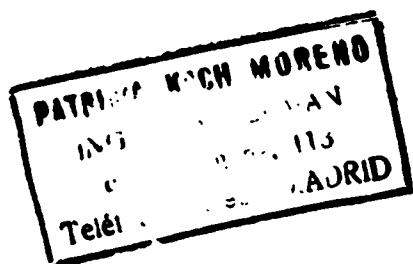
(iii). 6-Isopropoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-
5 tetrahydroquinolina-7-carboxaldehído (Compuesto 24)

A una solución del compuesto 23 (382 mg, 1,74 mmoles)
en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió TiCl_4 (0,42 ml, 3,83 mmoles) a
20°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 10
minutos, se añadió Cl_2CHOMe (0,35 ml, 3,83 mmoles) a -20°C y
10 se agitó durante 2 horas. Después, se añadió H_2O y la mezcla
se extrajo con CH_2Cl_2 (x 3). Los extractos reunidos se secaron
(MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se
purificó por cromatografía sobre SiO_2 dando el compuesto 24
(391 mg, 91%) en forma de un cristal ligeramente amarillo.

15 ^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 10,44 (1H, s), 7,41 (1H, s),
6,84 (1H, s), 4,65 (1H, hep, $J = 5,9$ Hz), 3,36 (3H, s), 2,94
(2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,66 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,40 (6H, d,
 $J = 5,9$ Hz) ppm.

(iv). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-(6-isopropoxi-
20 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metilamino-2-
fenilpiperidina (Compuesto 25)

Una mezcla de compuesto 9 (436 mg, 1,58 mmoles),
compuesto 24 (390 mg, 1,58 mmoles), triacetoxiborohidruro
sódico (670 mg, 3,16 mmoles) y CH_2Cl_2 (8 ml) se agitó en
25 atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2



24

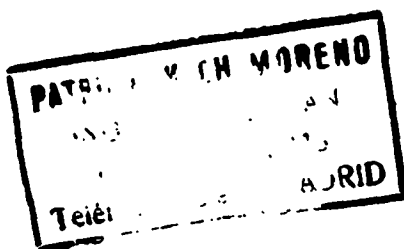
horas. Después se añadió una solución acuosa de NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (x 3). Los extractos reunidos se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO_2 dando el compuesto 25 (698 mg, 87%) en forma de un aceite incoloro.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,58 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,37-7,22 (3H, m), 6,88 (1H, s), 6,64 (1H, s), 5,54-5,42 (1H, m), 4,45 (1H, hep, $J = 5,9$ Hz), 4,02-3,78 (3H, m), 3,30 (3H, s), 3,12-2,92 (2H, m), 2,83 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,61 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,95-1,30 (4H, m), 1,40 (9H, s), 1,26 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 1,24 (3H, d, $J = 5,9$ Hz) ppm.

(v). Diclorhidrato de (2S,3S)-3-(6-isopropoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina (Compuesto 26)

A una solución del compuesto 25 (312 mg, 0,615 mmoles) en acetato de etilo (6 ml) se añadió una cantidad en exceso de Reactivo 10 de Cloruro de hidrógeno y Metanol (Tokyo Kasei, 3 ml). La mezcla se agitó durante 4 horas y después se evaporó al vacío, el sólido residual se recrystalizó en MeOH-Et₂O dando el compuesto 26 (140 mg, 47%) en forma de un cristal blanco.

p.f. 249-251°C; ^1H -RMN (270 MHz) δ (base libre; CDCl_3) 7,40-7,18 (5H, m), 6,63 (1H, s), 6,55 (1H, s), 4,31 (1H, hep, $J = 6,2$ Hz), 3,89 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 3,54 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 3,41 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 3,42-3,20 (1H, m), 3,20 (3H,



5

s), 2,95-2,75 (4H, m), 2,64-2,55 (2H, m), 2,22-2,10 (1H, m), 1,98-1,82 (1H, m), 1,72-1,56 (1H, m), 1,52-1,39 (1H, m), 1,15 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 1,12 (3H, d, $J = 5,9$ Hz) ppm. IR ν_{max} (KBr) 3420, 2915, 2650, 2460, 1666, 1513, 1468, 1436, 1404, 1372, 1130, 964 cm^{-1} . Análisis: % Calculado para $C_{25}H_{35}N_3O_2Cl_2$: C; 62,50%, H; 7,34%; N; 8,75%. Encontrado: C; 62,12%, H; 7,58%, N; 9,04%.

Ejemplo 7

Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)-metilamino-2-fenilpiperidina (Compuesto 28)

(i). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina (Compuesto 27)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 18 y del compuesto 9 de la misma manera que el compuesto 11.

1H -RMN (270 MHz) δ ($CDCl_3$) 7,70-6,66 (9H, m), 5,52 (1H, a), 4,10-3,62 (3H, m), 3,77 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,30-2,92 (2H, m), 2,10-1,30 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

Esta se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(ii). Diclorhidrato de (2S,3S)-3-(6-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina (Compuesto 28)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 27 de

la misma manera que el compuesto 26.

p.f. 260-263°C. ¹H-RMN (270 MHz) δ (base libre; CDCl₃)
7,60-6,62 (9H, m), 3,95-2,75 (6H, m), 3,61 (3H, s), 3,54 (3H,
s), 2,23-1,42 (4H, m) ppm. Análisis: % Calculado para
5 C₂₃H₂₇N₃O₂•2 HCl•H₂O: C; 58,98%, H; 6,67%, N; 8,97%. Encontrado:
C; 58,71%, H; 6,97%, N; 8,72%.

Ejemplo 8

Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-(1-isopropil-6-
metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metilamino-2-
10 fenilpiperidina (Compuesto 33)

(i). 6-Metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina
(Compuesto 29)

Este compuesto se preparó de acuerdo con el
procedimiento de (J. Med. Chem. 30, 295 (1987)).

15 (ii). 1-Isopropil-6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-
tetrahydroquinolina (Compuesto 30)

A una solución agitada del compuesto 29 (560 mg, 3,0
mmoles) y 2-yodopropano (1,0 g, 6,0 mmoles) en DMF (5 ml) se
añadió NaH (240 mg, 6,0 mmoles) y se calentó a 60°C durante
20 3 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces
con CH₂Cl₂ (50 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre
Na₂SO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó
mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice,
dando el compuesto 30 (290 mg, 1,3 mmoles, 44%) en forma de
25 un cristal amarillo pálido.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,10-6,70 (m, 3H), 4,68 (hep, 1H, $J = 7$ Hz), 3,79 (s, 3H), 2,84-2,50 (m, 4H), 1,50 (d, 6H, $J = 7$ Hz) ppm.

(iii). 1-Isopropil-6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-5 tetrahydroquinolina-7-carboxaldehído (Compuesto 31)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 30 de la misma manera que el compuesto 3.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 10,43 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,67 (hep, 1H, $J = 7$ Hz), 3,93 (s, 3H), 2,87 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 2,57 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 1,51 (d, 6H, $J = 7$ Hz) ppm.

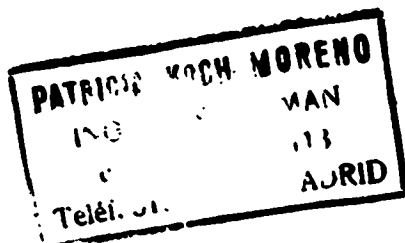
(iv). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-(1-isopropil-6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina (Compuesto 32)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 31 y del compuesto 9 de la misma manera que el compuesto 11.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,65-6,60 (7H, m), 5,48 (1H, a), 4,62 (1H, hep, $J = 7$ Hz), 4,03-3,75 (3H, m), 3,70 (3H, s), 3,14-2,48 (6H, m), 1,95-1,40 (4H, m), 1,48 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,47 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,40 (9H, s) ppm.

Esta se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(v). Diclorhidrato de (2S,3S)-3-(1-isopropil-6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina (Compuesto 33)



78

X

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 32 de la misma manera que el compuesto 26.

p.f. 257-260°C. IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3440, 2960, 2925, 1665, 1554, 1506, 1464, 1455, 1435, 1412, 1372, 1355, 1326, 1316, 1234, 1196, 1141, 1033 cm^{-1} . ^1H -RMN (270 MHz) δ (base libre; CDCl_3) 7,40-6,50 (7H, m), 4,55 (1H, hep, $J = 7$ Hz), 3,94-3,22 (4H, m), 3,49 (3H, s), 2,90-2,47 (6H, m), 2,20-1,38 (4H, m), 1,46 (3H, d, $J = 7$ Hz), 1,46 (3H, d, $J = 7$ Hz) ppm. Análisis: % Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C; 60,24%, H; 7,48%, N; 8,43%. Encontrado: C; 60,46%, H; 7,77%, N; 8,13%.

Ejemplo 9

Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(6-difluorometoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 37)

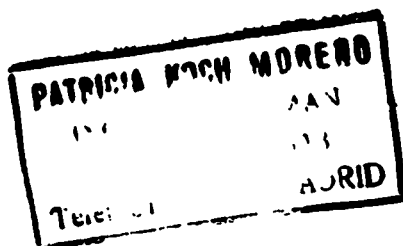
(i). 6-Hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-7-carboxaldehído (Compuesto 34)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 16 de la misma manera que el compuesto 22.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 10,89 (1H, s), 9,88 (1H, s), 7,07 (1H, s), 6,85 (1H, s), 3,39 (3H, s), 2,98-2,88 (2H, m), 2,68-2,58 (2H, m) ppm.

(ii). 6-Difluorometoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-7-carboxaldehído (Compuesto 35)

En una solución agitada del compuesto 34 (160 mg, 0,78 mmoles) y NaOH (200 mg, 5,0 mmoles) en dioxano - H_2O (10 ml)



se burbujeó ClCHF_2 a 100°C durante 18 horas. El disolvente se retiró mediante evaporación y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2 . Esta se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el compuesto 35 (20 mg, 0,078 mmoles, 10%) en forma de un sólido blanco.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 10,34 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,11 (1H, s), 6,64 (1H, t, $J = 72,5$ Hz), 3,40 (3H, s), 3,05-2,95 (2H, m), 2,73-2,63 (2H, m) ppm.

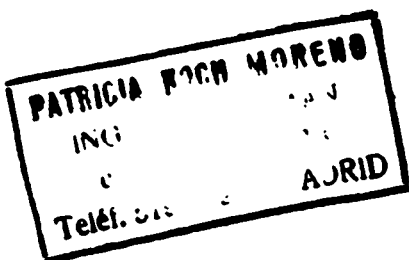
(iii). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-[(6-difluorometoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 36)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 35 y del compuesto 9 de la misma manera que el compuesto 11.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,62-7,53 (2H, m), 7,38-7,23 (3H, m), 6,95-6,91 (2H, m), 6,42 (1H, t, $J = 74,4$ Hz), 5,52-5,43 (1H, m), 4,02-3,88 (3H, m), 3,29 (3H, s), 3,12-2,94 (2H, m), 2,90-2,82 (2H, m), 2,67-2,58 (2H, m), 2,00-1,40 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

(iv). Diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(6-difluorometoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 37)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 36 de la misma manera que el compuesto 26.



p.f. 238-240°C. IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3440, 2930, 2763, 2475, 1681, 1521, 1431, 1116, 1044 cm^{-1} . ^1H -RMN (270 MHz) δ (base libre; CDCl_3) 7,42-7,22 (5H, m), 6,83 (1H, s), 6,75 (1H, s), 6,25 (1H, t, $J = 74,3$ Hz), 4,03-3,98 (1H, m), 3,62 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,42-3,33 (1H, m), 3,38 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,19 (3H, s), 2,98-2,76 (4H, m), 2,65-2,55 (2H, m), 2,20-1,50 (4H, m) ppm. Análisis: % Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl}$: C; 56,56%, H; 5,98%, N; 8,60%. Encontrado: C; 56,28%, H; 6,05%, N; 8,39%.

10

Ejemplo 10

Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-[[6-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 41)

(i). 6-Metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Compuesto 38)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 29 y $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CF}_3$ de la misma manera que el compuesto 30.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 6,98 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,80-6,72 (2H, m), 4,61 (2H, q, $J = 8,4$ Hz), 3,80 (3H, s), 2,95-2,87 (2H, m), 2,75-2,67 (2H, m) ppm.

(ii). 6-Metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-7-carboxaldehído (Compuesto 39)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 38 de la misma manera que el compuesto 3.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 10,43 (1H, s), 7,53 (1H, s),

6,86 (1H, s), 4,68 (2H, q, $J = 8,4$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,05-2,96 (2H, m), 2,78-2,69 (2H, m) ppm.

(iii). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-[[6-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 40)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 39 y del compuesto 9 de la misma manera que el compuesto 11.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,60-7,50 (2H, m), 7,35-7,18 (3H, m), 6,98 (1H, s), 6,63 (1H, s), 5,53-5,38 (1H, m), 4,70-10 4,50 (2H, m), 3,98-3,70 (3H, m), 3,72 (3H, s), 3,08-2,80 (4H, m), 2,70-2,62 (2H, m), 1,90-1,40 (4H, m), 1,39 (9H, s) ppm.

(iv). Diclorhidrato de (2S,3S)-3-[[6-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 41)

15 Este compuesto se preparó a partir del compuesto 40 de la misma manera que el compuesto 26.

p.f. 243-245°C. IR ν_{max} (KBr) 3450, 2940, 2785, 2700, 1679, 1578, 1427, 1260, 1169, 1154, 1037 cm^{-1} . ^1H -RMN (270 MHz) δ (base libre; CDCl_3) 7,42-7,22 (5H, m), 6,87 (1H, s), 20 6,53 (1H, s), 4,82-4,48 (2H, m), 3,95 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 3,65 (1H, $J = 14,3$ Hz), 3,54 (3H, s), 3,41 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,40-3,30 (1H, m), 2,95-2,80 (4H, m), 2,72-2,62 (2H, m), 2,20-1,95 (2H, m), 1,73-1,45 (2H, m) ppm. Análisis: % Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl}$: C; 55,39%, H; 5,81%, N; 25 8,07%. Encontrado: C; 55,05%, H; 5,87%, N; 8,08%.



82 2

Ejemplo 11

Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-[[1-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 45)

- 5 (i). 1-Metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Compuesto 42)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 21 y $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CF}_3$ de la misma manera que el compuesto 23.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 6,95-6,78 (3H, m), 4,33 (2H, q, $J = 8,1$ Hz), 3,34 (3H, s), 2,93-2,84 (2H, m), 2,68-2,59 (2H, m) ppm.

- (ii). 1-Metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-7-carboxaldehído (Compuesto 43)

15 Este compuesto se preparó a partir del compuesto 42 de la misma manera que el compuesto 3.

Éste se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- (iii). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-[[1-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 44)

20 Este compuesto se preparó a partir del compuesto 43 y del compuesto 9 de la misma manera que el compuesto 11.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,64-7,52 (2H, m), 7,36-7,22 (3H, m), 6,91 (1H, s), 6,63 (1H, s), 5,52-5,42 (1H, m), 4,29 (2H, q, $J = 8,4$ Hz), 4,02-3,90 (1H, m), 3,93-3,78 (2H, m),

3,29 (3H, s), 3,12-2,88 (2H, m), 2,90-2,80 (2H, m), 2,67-2,57 (2H, m), 1,98-1,50 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

(iv). Diclorhidrato de (2S,3S)-3-[[1-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il]metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 45)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 44 de la misma manera que el compuesto 26.

p.f. 239-240°C. IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3440, 2955, 2775, 1650, 1520, 1471, 1454, 1292, 1245, 1158 cm^{-1} . ^1H -RMN (270 MHz) δ (base libre; CDCl_3) 7,38-7,20 (5H, m), 6,67 (1H, s), 6,55 (1H, s), 4,13 (2H, q, $J = 8,4$ Hz), 3,95 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 3,60 (1H, $J = 14,3$ Hz), 3,41 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,38-3,27 (1H, m), 3,19 (3H, s), 2,96-2,77 (4H, m), 2,65-2,57 (2H, m), 2,20-2,07 (1H, m), 2,00-1,37 (3H, m) ppm. Análisis: %
Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$: C; 51,80%, H; 6,16%, N; 7,55%. Encontrado: C; 51,45%, H; 5,91%, N; 7,38%.

Ejemplo 12

Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(6-metoxi-1-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 49)

(i). 6-Metoxi-1-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Compuesto 46)

A una solución agitada de compuesto 15 (350 mg, 1,83 mmoles) en tolueno (5 ml) se añadió Reactivo de Lawesson (407 mg, 1,01 mmoles) y se calentó a reflujo durante 1,5 horas.

El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el compuesto **46** (363 mg, 1,75 mmoles, 96%) en forma de un sólido blanco.

5 ^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,06 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,79 (1H, dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz), 6,72 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 3,89 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,21-3,14 (2H, m), 2,81-2,74 (2H, m) ppm.

(ii). 6-Metoxi-1-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-7-carboxaldehído (Compuesto 47)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto **46** de la misma manera que el compuesto **3**.

15 ^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 10,44 (1H, s), 7,60 (1H, s), 6,83 (1H, s), 3,96 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,24-3,16 (2H, m), 2,91-2,83 (2H, m) ppm.

(iii). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-[(6-metoxi-1-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 48)

20 Este compuesto se preparó a partir del compuesto **47** y del compuesto **9** de la misma manera que el compuesto **11**.

25 ^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,60-7,53 (2H, m), 7,36-7,23 (3H, m), 7,04 (1H, s), 6,60 (1H, s), 5,53-5,45 (1H, m), 3,99-3,89 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,73 (3H, s), 3,19-3,12 (2H, m), 3,11-2,92 (2H, m), 2,78-2,70 (2H, m), 1,90-1,50 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se basificó con NaOH acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se reunieron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, dando el compuesto 50 (0,10 g, 0,52 mmoles, 9,2%) en forma de un sólido blanco.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,65 (1H, s a.), 6,94-6,88 (1H, m), 6,78-6,68 (2H, m), 3,81 (3H, s), 2,77 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,37-2,15 (4H, m) ppm.

(ii). 7-Metoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina-8-carboxaldehído (Compuesto 51)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 50 de la misma manera que el compuesto 3.

Éste se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(iii). 7-Metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina-8-carboxaldehído (Compuesto 52)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 51 de la misma manera que el compuesto 30.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 10,43 (1H, s), 7,63 (1H, s), 6,85 (1H, s), 3,97 (3H, s), 3,33 (3H, s), 2,82-2,74 (2H, m), 2,38-2,13 (4H, m) ppm.

(iv). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-[(7-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepin-8-

il)metilamino-2-fenilpiperidina (Compuesto 53)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 52 y del compuesto 9 de la misma manera que el compuesto 11.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,62-7,55 (2H, m), 7,38-7,22 (3H, m), 7,01 (1H, s), 6,60 (1H, s), 5,53-5,45 (1H, m), 4,00-3,72 (3H, m), 3,72 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,12-2,92 (2H, m), 2,70-2,60 (2H, m), 2,30-2,05 (4H, m), 1,92-1,40 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

(v). Diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(7-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4-5-tetrahidro-1H-benzazepin-8-il)metilamino-2-fenilpiperidina (Compuesto 54)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 53 de la misma manera que el compuesto 26.

p.f. 236-238°C. IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3445, 2935, 2740, 1656, 1508, 1435, 1248, 1166 cm⁻¹. ¹H-RMN (270 MHz) δ (base libre; CDCl₃) 7,43-7,25 (5H, m), 6,82 (1H, s), 6,50 (1H, s), 4,12-4,08 (1H, m), 3,70 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,58-3,43 (2H, m), 3,52 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,00-2,86 (2H, m), 2,68-2,58 (2H, m), 2,30-2,00 (6H, m), 1,75-1,54 (2H, m) ppm. Análisis: %
Calculado para C₂₄H₃₁N₃O₂•2 HCl•0,5 H₂O: C; 60,63%, H; 7,21%, N; 8,84%. Encontrado: C; 60,95%, H; 7,11%, N; 8,87%.

Ejemplo 14

Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(7-Metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)metilamino-2-fenilpiperidina (Compuesto 59)

(i). 7-Metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

(Compuesto 55)

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de (Chem. Pharm. Bull., 9, 970 (1961)).

5 (ii). 7-Metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Compuesto 56)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 55 de la misma manera que el compuesto 30.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,06 (1H, d, $J = 8,8$ Hz),
10 6,57-6,48 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,33 (3H, s), 2,86-2,78 (2H, m), 2,68-2,58 (2H, m) ppm.

(iii). 7-Metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxaldehído (Compuesto 57)

15 Este compuesto se preparó a partir del compuesto 56 de la misma manera que el compuesto 3.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,35 (1H, s), 7,65 (1H, s),
6,52 (1H, s), 3,96 (3H, s), 3,41 (3H, s), 2,93-2,85 (2H, m),
2,70-2,62 (2H, m) ppm.

(iv). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-[(7-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)-metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 58)

20 Este compuesto se preparó a partir del compuesto 57 y del compuesto 9 de la misma manera que el compuesto 11.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,62-7,55 (2H, m), 7,36-7,22
25 (3H, m), 6,97 (1H, s), 6,44 (1H, s), 5,53-5,46 (1H, m), 3,99-

3,89 (1H, m), 3,85-3,69 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,35 (3H, s),
3,10-2,91 (2H, m), 2,84-2,76 (2H, m), 2,64-2,58 (2H, m),
1,88-1,52 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

(v). Diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(7-metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 59)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 58 de la misma manera que el compuesto 26.

p.f. 243-244°C. IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3450, 2940, 2785, 2700, 1679, 1578, 1427, 1260, 1169, 1154 cm^{-1} . ^1H -RMN (270 MHz) δ (base libre; CDCl_3) 7,38-7,23 (5H, m), 6,72 (1H, s), 6,32 (1H, s), 3,91 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 3,61 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,50 (3H, s), 3,39 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,35-3,27 (1H, m), 3,32 (3H, s), 2,88-2,57 (6H, m), 2,20-2,12 (1H, m), 2,02-1,85 (1H, m), 1,70-1,55 (1H, m), 1,49-1,38 (1H, m) ppm. Análisis: % Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl}$: C; 61,06%, H; 6,91%, N; 9,29%. Encontrado: C; 60,67%, H; 6,97%, N; 9,57%.

Ejemplo 15

Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(7-metoxi-1-metil-2-oxo-4-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 65)

(i). 7-Metoxi-4-trifluorometil-2-quinolona (Compuesto 60)

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de (J. Org. Chem., 45, 2285 (1980)).

(ii). 7-Metoxi-1-metil-4-trifluorometil-2-quinolona

(Compuesto 61)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 60 de la misma manera que el compuesto 30.

5 ^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,82-7,75 (1H, m), 6,95-6,83 (3H, m), 3,94 (3H, s), 3,72 (3H, s) ppm.

(iii). 7-Metoxi-1-metil-2-oxo-4-trifluorometil-

1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Compuesto 62)

La solución de 61 (200 mg, 0,78 mmoles) en metanol (6
10 ml) se hidrogenó sobre Pd al 10%-C (0,1 g) a presión atmosférica durante 22 horas. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con metanol. El filtrado se concentró dando 62 (190 mg, 0,75 mmol, 96%) en forma de un sólido blanco.

15 ^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,19 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,65-6,58 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,60-3,42 (1H, m), 3,35 (3H, s), 3,07-2,83 (2H, m) ppm.

(iv). 7-Metoxi-1-metil-2-oxo-4-trifluorometil-

1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxaldehído (Compuesto 63)

20 Este compuesto se preparó a partir del compuesto 62 de la misma manera que el compuesto 3.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 10,35 (1H, s), 7,77 (1H, s), 6,58 (1H, s), 4,00 (3H, s), 3,65-3,51 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,07 (1H, dd, $J = 16,9, 2,2$ Hz), 2,91 (1H, dd, $J = 16,9, 7,3$
25 Hz) ppm.

(v). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-[(7-metoxi-1-metil-2-oxo-4-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 64)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 63 y del compuesto 9 de la misma manera que el compuesto 11.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,61-7,52 (2H, m), 7,36-7,22 (3H, m), 7,12 y 7,52 (total 1H, cada uno s), 6,46 (1H, s), 5,52-5,42 (1H, m), 4,00-3,89 (1H, m), 3,88-3,71 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,52-3,37 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,09-2,76 (4H, m), 1,90-1,45 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

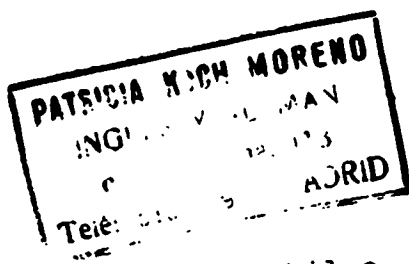
(vi). Diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(7-Metoxi-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 65)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 64 de la misma manera que el compuesto 26.

p.f. 255-256°C. IR ν_{max} (KBr) 3430, 2935, 2660, 1680, 1626, 1416, 1371, 1340, 1124, 1113 cm^{-1} . ^1H -RMN (270 MHz) δ (base libre; CDCl_3) 7,37-7,22 (5H, m), 6,81 y 6,78 (total 1H, cada uno s), 6,36 y 6,31 (total 1H, cada uno s), 3,93-3,88 (1H, m), 3,70-3,53 (4H, m), 3,46-3,24 (6H, m), 3,02-2,75 (4H, m), 2,17-2,05 (1H, m), 2,03-1,38 (3H, m) ppm. Análisis: % Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl}$: C; 55,39%, H; 5,81%, N; 8,07%. Encontrado: C; 55,03%, H; 5,99%, N; 7,91%.

Ejemplo 16

Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(6-metoxi-1-



92

metil-2-oxo-4H-3,1-benzoxazin-7-il)metil]amino-2-
fenilpiperidina (Compuesto 70)

(i). 6-Metoxi-4H-3,1-benzoxazin-2-ona (Compuesto 66)

Este compuesto se preparó de acuerdo con el
5 procedimiento de (J. Med. Chem., 30, 295 (1987)).

(ii). 6-Metoxi-1-metil-4H-3,1-benzoxazin-2-ona
(Compuesto 67)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 66 de
la misma manera que el compuesto 30.

10 ¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 6,90-6,83 (2H, m), 6,71-6,67
(1H, m), 5,16 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,35 (3H, s) ppm.

(iii). 6-Metoxi-1-metil-2-oxo-4H-3,1-benzoxazina-7-
carboxaldehído (Compuesto 68)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 67 de
15 la misma manera que el compuesto 3.

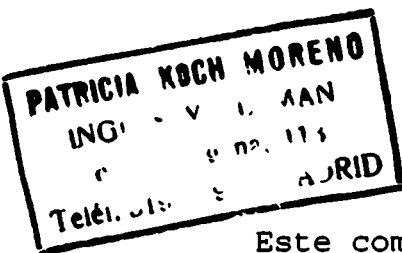
¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,46 (1H, s), 7,39 (1H, s),
6,81 (1H, s), 5,22 (2H, s), 3,94 (3H, s), 3,40 (3H, s) ppm.

(iv). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-[(6-metoxi-1-
metil-2-oxo-4H-3,1-benzoxazin-7-il)metil]amino-2-

20 fenilpiperidina (Compuesto 69)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 68 y
del compuesto 9 de la misma manera que el compuesto 11.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,61-7,52 (2H, m), 7,35-7,22
(3H, m), 6,85 (1H, s), 6,57 (1H, s), 5,55-5,43 (1H, m), 5,14
25 (2H, s), 4,00-3,92 (1H, m), 3,91-3,87 (2H, m), 3,70 (3H, s),



Este compuesto se preparó a partir del compuesto 71 de la misma manera que el compuesto 30.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 6,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 6,75 (1H, d, J = 2,9 Hz), 3,93 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,42 (3H, s) ppm.

(iii). 6-Metoxi-1-metil-2-oxo-4H-3,1-benzotiazina-7-carboxaldehído (Compuesto 73)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 72 de la misma manera que el compuesto 3.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,45 (1H, s), 7,52 (1H, s), 6,86 (1H, s), 3,99 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,43 (3H, s) ppm.

(iv). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-[(6-metoxi-1-metil-2-oxo-4H-3,1-benzotiazin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 74)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 73 y del compuesto 9 de la misma manera que el compuesto 11.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,62-7,54 (2H, m), 7,37-7,22 (3H, m), 6,96 (1H, s), 6,62 (1H, s), 5,54-5,42 (1H, m), 4,02-3,90 (1H, m), 3,91 (2H, s), 3,82 (2H, s), 3,72 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,10-2,93 (2H, m), 1,03-1,50 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

(v). Diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(6-metoxi-1-metil-2-oxo-4H-3,1-benzotiazin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 75)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 74 de



95 / 9

la misma manera que el compuesto 26.

p.f. 252-254°C. IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3450, 2935, 2655, 1647, 1562, 1514, 1470, 1450, 1434, 1416, 1269, 1166, 1038 cm^{-1} . ^1H -RMN (270 MHz) δ (base libre; CDCl_3) 7,36-7,19 (5H, m), 6,72 (1H, s), 6,52 (1H, s), 3,93-3,87 (3H, m), 3,64 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,54 (3H, s), 3,43 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,31-3,22 (1H, m), 3,28 (3H, s), 2,87-2,74 (2H, m), 2,18-2,07 (1H, m), 2,00-1,40 (3H, m) ppm. Análisis: % Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 2 \text{HCl}$: C; 56,17%, H; 6,21%, N; 8,93%. Encontrado: C; 55,81%, H; 6,37%, N; 8,67%.

Ejemplo 18

Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-((7-metoxi-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-1,4-benzotiadina-6-il)metil)amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 79)

(i). 7-Metoxi-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-1,4-benzotiadina (Compuesto 76)

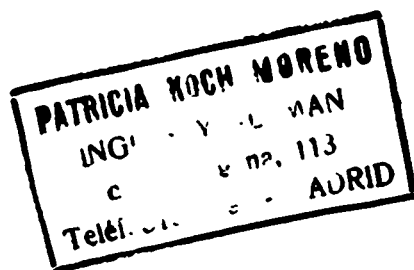
Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de (Indian J. Chem. Sect. B, 29B, 297(1990)).

(ii). 7-Metoxi-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-1,4-benzotiadina-6-carboxaldehído (Compuesto 77)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 76 de la misma manera que el compuesto 3.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 10,40 (1H, s), 7,53 (1H, s), 6,99 (1H, s), 3,93 (3H, s), 3,46 (2H, s), 3,45 (3H, s) ppm.

(iii). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-((7-metoxi-4-



metil-3-oxo-3,4-dihidro-1,4-benzotiadin-6-il)metil)amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 78)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 77 y el compuesto 9 de la misma manera que el compuesto 11.

5 ^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,63-6,75 (7H, m), 5,48 (1H, a), 4,06-2,94 (14H, m), 1,95-1,20 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

Éste se empleó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

(iv). Diclorhidrato de (2S,3S)-3-((7-metoxi-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-1,4-benzotiadin-6-il)metil)amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 79)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 78 de la misma manera que el compuesto 26.

p.f. 263-269°C. ^1H -RMN (270 MHz) δ (base libre; CDCl_3)
15 7,39-6,99 (7H, m), 3,92-2,75 (6H, m), 3,52 (3H, s), 3,36 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,20-1,40 (4H, m) ppm.

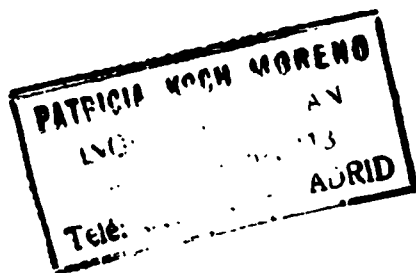
Ejemplo 19

Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-((7-metoxi-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-1,4-benzoxadin-6-il)metil)amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 83)

(i). 7-Metoxi-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-1,4-benzoxadina (Compuesto 80)

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento (documento US 4552956).

25 (ii). 7-Metoxi-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-1,4-



97 97

benzoxadina-6-carboxaldehído (Compuesto 81)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 80 de la misma manera que el compuesto 3.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,35 (1H, s), 7,45 (1H, s),
5 6,62 (1H, s), 4,70 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,38 (3H, s) ppm.

(iii). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-((7-metoxi-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-1,4-benzoxadin-6-il)metil)amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 82)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 81 y
10 del compuesto 9 de la misma manera que el compuesto 11.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,63-6,49 (7H, m), 5,50 (1H, a), 4,56 (2H, s), 4,00-2,90 (6H, m), 3,67 (3H, s), 3,30 (3H, s), 1,90-1,30 (4H, m), 1,40 (9H, s) ppm.

Éste se empleó en la siguiente etapa sin purificación
15 adicional.

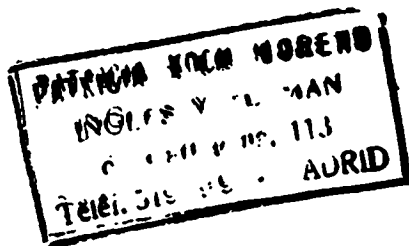
(iv). Diclorhidrato de (2S,3S)-3-((7-metoxi-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-1,4-benzoxadin-6-il)metil)amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 83)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 82 de
20 la misma manera que el compuesto 26.

p.f. 263-267°C. ¹H-RMN (270 MHz) δ (base libre; CDCl₃) 7,36-6,39 (7H, m), 4,55 (2H, s), 3,92-2,72 (6H, m), 3,49 (3H, s), 3,21 (3H, s), 2,20-1,37 (4H, m) ppm.

Ejemplo 20

25 Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(6-metoxi-



98 X

1,3,3-trimetil-2-tioxo-2,3-dihidroindol-5-il)metilamino-
2-fenilpiperidina (Compuesto 87)

(i). 6-Metoxi-1,3,3-trimetil-2-tioxo-2,3-dihidroindol
(Compuesto 84)

5 Este compuesto se preparó a partir del compuesto 2 de la misma manera que el compuesto 46.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,19 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,72-6,55 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,63 (3H, s), 1,41 (6H, s) ppm.

10 (ii). 6-Metoxi-1,3,3-trimetil-2-tioxo-2,3-dihidroindol-5-carboxaldehído (Compuesto 85)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 84 de la misma manera que el compuesto 3.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,42 (1H, s), 7,76 (1H, s), 15 6,60 (1H, s), 4,01 (3H, s), 3,68 (3H, s), 1,42 (6H, s) ppm.

(iii). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-[(6-metoxi-1,3,3-trimetil-2-tioxo-2,3-dihidroindol-5-il)metilamino-2-fenilpiperidina (Compuesto 86)

20 Este compuesto se preparó a partir del compuesto 85 y el compuesto 9 de la misma manera que el compuesto 11.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,64-7,56 (2H, m), 7,37-7,22 (3H, m), 7,11 (1H, s), 6,51 (1H, s), 5,57-5,44 (1H, m), 3,98-3,70 (3H, m), 3,76 (3H, s), 3,64 (3H, s), 3,13-2,92 (2H, m), 1,90-1,40 (4H, m), 1,41 (9H, s), 1,38 (3H, s), 1,37 (3H, s) 25 ppm.



(iv).

Diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(6-metoxi-1,3,3-trimetil-2-tioxo-2,3-dihidroindol-5-il)metilamino-2-fenilpiperidina (Compuesto 87)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 86 de la misma manera que el compuesto 26.

p.f. 234-236°C. IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3435, 2970, 2934, 2685, 1627, 1559, 1447, 1430, 1370, 1278, 1056 cm^{-1} . ^1H -RMN (270 MHz) δ (base libre; CDCl_3) 7,37-7,23 (5H, m), 6,89 (1H, s), 6,40 (1H, s), 3,91 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 3,67 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,62 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,42 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,33-3,22 (1H, m), 2,88-2,73 (2H, m), 2,19-1,35 (4H, m), 1,35 (3H, s), 1,34 (3H, s) ppm. Análisis: % Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OS} \cdot 2 \text{HCl}$: C; 59,74%, H; 6,89%, N; 8,71%. Encontrado: C; 60,02%, H; 6,91%, N; 8,64%.

15

Ejemplo 21

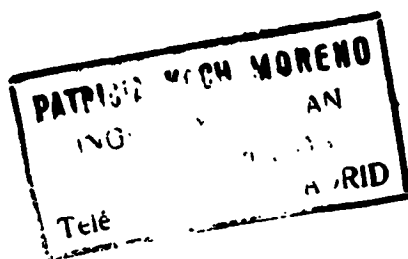
Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(7-metoxi-1-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)metilamino-2-fenilpiperidina (Compuesto 91)

(i). 7-Metoxi-1-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Compuesto 88)

20

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 55 de la misma manera que el compuesto 46.

^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,08 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,71 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 6,64 (1H, dd, $J = 8,1, 2,6$ Hz), 3,89 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,23-3,14 (2H, m), 2,78-2,68 (2H, m)



100%

ppm.

(ii). 7-Metoxi-1-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxaldehído (Compuesto 89)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 88 de la misma manera que el compuesto 3.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,37 (1H, s), 7,65 (1H, s), 6,69 (1H, s), 3,98 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,24-3,16 (2H, m), 2,82-2,74 (2H, m) ppm.

(iii). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-[(7-metoxi-1-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 90)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 89 y del compuesto 9 de la misma manera que el compuesto 11.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 7,60-7,53 (2H, m), 7,37-7,23 (3H, m), 6,99 (1H, s), 6,56 (1H, s), 5,53-5,43 (1H, m), 3,99-3,88 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,85-3,65 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,18-3,11 (2H, m), 3,10-2,90 (2H, m), 2,72-2,63 (2H, m), 1,90-1,50 (4H, m), 1,41 (9H, s) ppm.

(iv). Diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(7-metoxi-1-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 91)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 90 de la misma manera que el compuesto 26.

p.f. 219-221°C. IR $\nu_{\max}$ (KBr) 3435, 2940, 2660, 1626, 1558, 1464, 1430, 1416, 1369, 1338, 1103 cm⁻¹. ¹H-RMN (270

MHz) δ (base libre; CDCl_3) 7,42-7,23 (5H, m), 6,80 (1H, s), 6,45 (1H, s), 4,05-4,01 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,66 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,52 (3H, s), 3,50-3,40 (1H, m), 3,43 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 3,18-3,10 (2H, m), 2,97-2,83 (2H, m), 2,68-2,58 (2H, m), 2,20-2,00 (2H, m), 1,80-1,50 (2H, m) ppm. Análisis: % Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 2 \text{HCl} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C; 57,85%, H; 6,75%, N; 8,80%. Encontrado: C; 57,81%, H; 6,52%, N; 8,68%.

Ejemplo 22

Preparación de Diclorhidrato de (2S,3S)-3-((1,6-dimetoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil)amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 95)

(i). 1,6-Dimetoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (Compuesto 92)

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento de (Tetrahedron, 43, 2577(1987)).

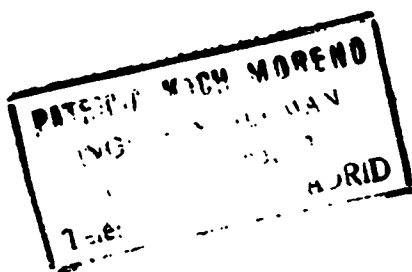
(ii). 1,6-Dimetoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-7-carboxaldehído (Compuesto 93)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 92 de la misma manera que el compuesto 3.

(iii). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-((1,6-dimetoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil)amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 94)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 93 y del compuesto 9 de la misma manera que el compuesto 11.

Este se usó para la siguiente etapa sin purificación



pl. 10

adicional.

(v). Diclorhidrato de (2S,3S)-3-((1,6-dimetoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil)amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 95)

- 5 Este compuesto se preparó a partir del compuesto 94 de la misma manera que el compuesto 26.

Ejemplo 23

Preparación de diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(1-difluorometil-6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil]amino-2-fenilpiperidina (Compuesto 99)

10

(i). 6-Metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-7-carboxaldehído (Compuesto 96)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 29 de la misma manera que el compuesto 3.

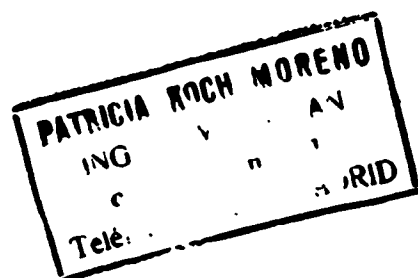
- 15 ¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,40 (s, 1H), 7,80 (a, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,03 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,64 (t, 2H, J = 7 Hz).

(ii). 1-Difluorometil-6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-7-carboxaldehído (Compuesto 97)

- 20 Este compuesto se preparó a partir del compuesto 96 y CF₃HCl de la misma manera que el compuesto 30.

¹H-RMN (270 MHz) δ (CDCl₃) 10,42 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (t, 1H, J = 59,7 Hz), 6,86 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,75-2,67 (m, 2H).

- 25 (iii). (2S,3S)-1-terc-Butoxicarbonil-3-[(1-



103

107

difluorometil-6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina (Compuesto 98)

Este compuesto se preparó a partir del compuesto 97 y del compuesto 9 de la misma manera que el compuesto 11.

5 ^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,71 (t, 1H, $J = 60,1$ Hz), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,35-7,20 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 5,45-5,32 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,12-2,95 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 2H), 1,93-1,50 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).

10 (iv). Diclorhidrato de (2S,3S)-3-[(1-difluorometil-6-metoxi-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metilamino-2-fenilpiperidina (Compuesto 99)]

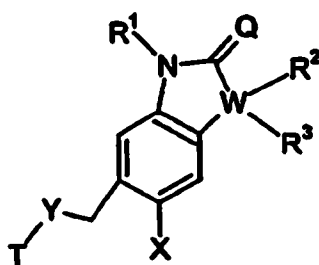
Este compuesto se preparó a partir del compuesto 98 de la misma manera que el compuesto 26.

15 ^1H -RMN (270 MHz) δ (CDCl_3) 7,69 (t, 1H, $J = 60,1$ Hz), 7,42-7,15 (m, 6H), 6,50 (s, 1H), 3,92 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 3,67-3,26 (m, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,97-2,50 (m, 6H), 2,20-1,35 (m, 4H).

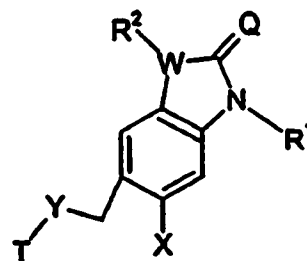
20 Las estructuras químicas de los compuestos preparados en los Ejemplos 1 a 23 se resumen en la siguiente tabla.

104 ~~101~~

TABLA



1(1)



1(ii)

Ej. No.	Fórmula	T	Y	X	$-N(R')C(=O)W(R'')(R'')-$
1	(II)	q^+	NH	OCH_3	$-N(CH_3)C(=O)C(CH_3)_2-$
2	(II)	p^{++}	NH	OCH_3	$-N(CH_3)C(=O)C(CH_3)_2-$
3	(I)	q	NH	OCH_3	$-N(CH_3)C(=O)CH_2CH_2-$
4	(I)	q	NH	OCH_3	$-N(CH_3)C(=O)CHCH-$
5	(I)	p	NH	OCH_3	$-N(CH_3)C(=O)CH_2CH_2-$

*q: (2S,3S)-2-difeniletetilquinuclidin-3-ilo, p: (2S,3S)-2-

15 fenilpiperidin-3-ilo

PATRICIA ROCH MORENO
INGLES Y AL. MAN
c u n. 17.3
Telé A RID

105 4/10

91

Ej. No.	Fórmula	T	Y	X	-N(R')C(=Q)W(R'')(R'')
6	(I)	p	NH	OCH(CH ₃) ₂	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
7	(I)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CHCH-
8	(I)	p	NH	OCH ₃	-N(CH(CH ₃) ₂)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
9	(I)	p	NH	OCH ₂ F ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
10	(I)	p	NH	OCHF ₂	-N(CH ₂ CF ₃)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
11	(I)	p	NH	OCH ₂ CF ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
12	(I)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=S)CH ₂ CH ₂ -
13	(I)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ CH ₂ CH ₂ -
14	(II)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
15	(II)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ CH(CF ₃)-
16	(I)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)OCH ₂ -
17	(I)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)SCH ₂ -
18	(I)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ S-
19	(I)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=O)CH ₂ O-
20	(II)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=S)C(CH ₃) ₂ -
21	(II)	p	NH	OCH ₃	-N(CH ₃)C(=S)CH ₂ CH ₂ -
22	(I)	p	NH	OCH ₃	-N(OCH ₃)C(=O)CH ₂ CH ₂ -
23	(I)	p	NH	OCH ₃	-N(CF ₃ H)C(=O)CH ₂ CH ₂ -

5

10

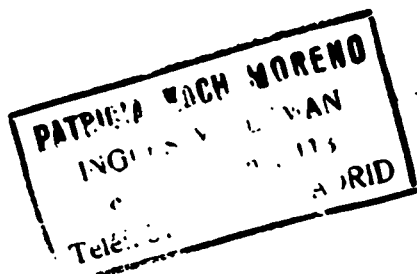
15



106
101

REIVINDICACIONES

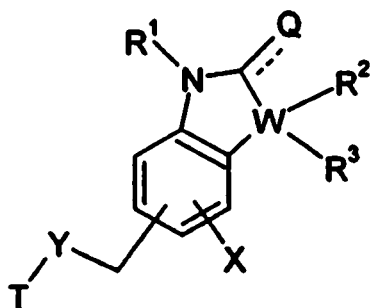
1. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno o
afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo
5 mayor, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad
generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de
pánico, fobias tales como fobia social y agorafobia;
trastorno de estrés post-traumático, trastorno de
personalidad límite, dolor agudo, dolor crónico, migraña,
10 angiogénesis, quemaduras solares, incontinencia urinaria,
trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide,
osteoartritis, psoriasis y asma; emesis, incluyendo emesis
aguda, retardada y anticipada en la que el estado o el agente
emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento,
15 migraña o cualquier otro estado o agente emético; trastornos
causados por *Helicobacter pylori*, trastornos
cardiovasculares, trastornos oftálmicos, inflamación del
tracto urinario, psicosis, esquizofrenia, trastorno de la
conducta, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno
20 bipolar, trastornos del movimiento tales como el síndrome de
Tourette, síndrome de acinesia-rigidez, trastornos del
movimiento asociados a la enfermedad de Parkinson, discinesia
tardía y otras discinesias; trastornos cognitivos tales como
demencia (incluyendo la demencia relacionada con la edad y
25 la demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la



107
107

memoria; trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adicciones a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja, tal como el síndrome de hombro/mano; trastornos de hipersensibilidad tales como hipersensibilidad a la hiedra venenosa; fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades reumáticas tales como fibrositis; eccema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpética, cistitis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, colitis, trastornos fibrosantes y del colágeno tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos de la circulación sanguínea debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con la inducción o supresión inmune tales como lupus sistémico eritematoso, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar al mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad de un compuesto de fórmula química (I):

5



(I)

en la que W es metileno, etileno, propileno, vinileno, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-S- o -S-CH₂-;

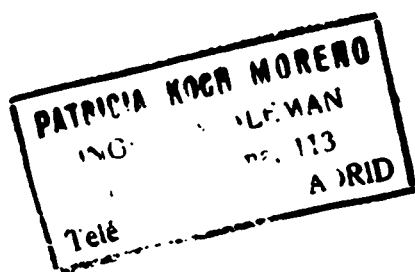
R¹, R² y R³ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃ o halo-alquilo C₁-C₃, con la condición de que cuando W es metileno, ni R² ni R³ sean hidrógeno;

X es halo, alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, halo-alcoxi C₁-C₃ o alqueno C₁-C₃;

Y es amino u oxi;

Q es oxígeno o azufre y presenta un doble enlace con el carbono al que está unido, o Q es CH₃ y presenta un enlace sencillo con el carbono al que está unido; y

T es (2S,3S)-2-difenilmetilquinuclidin-3-ilo, (2S,3S)-2-difenilmetil-1-azanorbornan-3-ilo; o (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilo, estando el grupo fenilo de dicho (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente de cero a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre halo, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno a siete



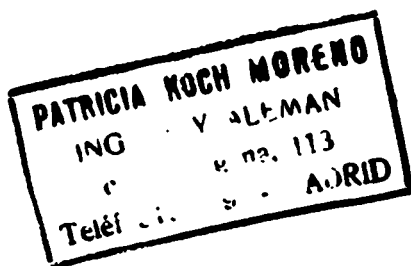
109 10/11

átomos de flúor, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno a siete átomos de flúor, amino, ciano, nitro, alquil(C₁-C₆)-amino y di[alquil(C₁-C₆)]amino; y

la línea de trazos representa un doble enlace opcional;
5 con la condición de que R¹ no puede ser (alcoxi C₁-C₃)-CH₂- o halo-CH₂-;

o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

2. Una composición farmacéutica para el tratamiento
10 de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias tales como fobia social y agorafobia; trastorno de estrés post-traumático, trastorno
15 de personalidad límite, dolor agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras solares, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis y asma; emesis, incluyendo emesis aguda, retardada y anticipada en la que el estado o el agente
20 emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro estado o agente emético; trastornos causados por *Helicobacter pylori*, trastornos cardiovasculares, trastornos oftálmicos, inflamación del tracto urinario, psicosis, esquizofrenia, trastorno de la
25 conducta, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno

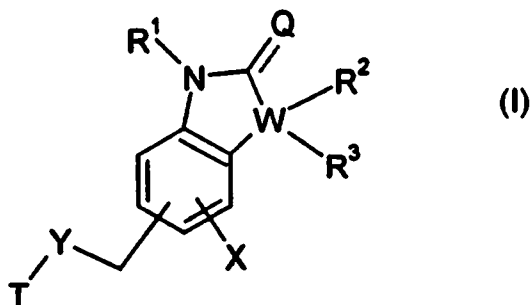


110
110

bipolar, trastornos del movimiento tales como el síndrome de Tourette, síndrome de acinesia-rigidez, trastornos del movimiento asociados a la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía y otras discinesias; trastornos cognitivos tales como
5 demencia (incluyendo la demencia relacionada con la edad y la demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria; trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de fatiga crónica, eyaculación
10 precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adicciones a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja, tal como el
15 síndrome de hombro/mano; trastornos de hipersensibilidad tales como hipersensibilidad a la hiedra venenosa; fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades reumáticas tales como fibrositis; eccema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpética, cistitis, enfermedad inflamatoria
20 del intestino, síndrome del intestino irritable, colitis, trastornos fibrosantes y del colágeno tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos de la circulación sanguínea debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con la inducción o supresión inmune tales como lupus
25 sistémico eritematoso, en un mamífero, incluyendo un ser

humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula general

5



o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

W es metileno, etileno, propileno, vinileno, $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-S-}$ o $-\text{S-CH}_2-$;

R^1 , R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o halo-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, con la condición de que cuando W es metileno, ni R^2 ni R^3 sean hidrógeno;

X es halo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, halo-alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ o alqueno $\text{C}_1\text{-C}_3$;

Y es amino u oxi;

20 Q es oxígeno o azufre y presenta un doble enlace con el carbono al que está unido, o Q es metilo y presenta un enlace sencillo con el carbono al que está unido; y

T es (2S,3S)-2-difenilmetilquinuclidin-3-ilo, (2S,3S)-2-difenilmetil-1-azanorbornan-3-ilo; o (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilo, estando el grupo fenilo de dicho

25

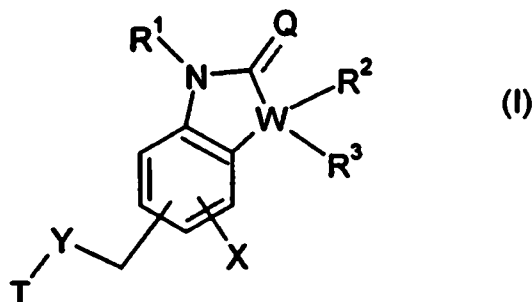
(2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente de cero a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno a siete átomos de flúor, alcoxi(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con de uno a siete átomos de flúor, amino, ciano, nitro, alquil(C₁-C₆)-amino y di[alquil(C₁-C₆)]amino; y

la línea de trazos representa un doble enlace opcional; con la condición de que R¹ no puede ser (alcoxi C₁-C₃)-CH₂- o halo-CH₂-;

o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de fórmula I

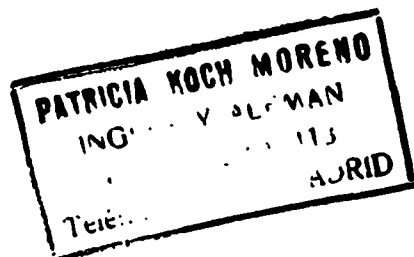
15



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y es amino; T es (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilo, Q es oxígeno, X es metoxi, R¹ es metilo, W es etileno o metileno; tanto R² como R³ son hidrógeno cuando W es etileno y tanto R² como R³ son metilo cuando W es metileno, o una sal

25



113 ~~118~~

99

farmacéuticamente aceptable del mismo.

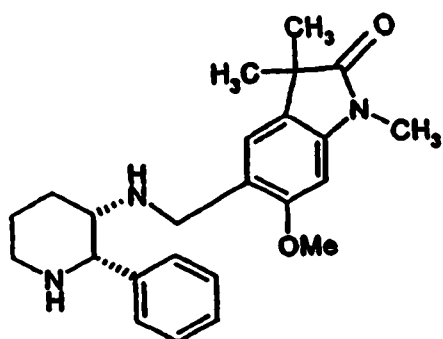
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 que se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

PATRICIA WASH MORENO
ING. ... VAV
Teic ... RID

114

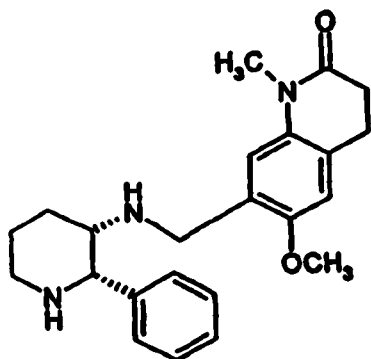
100

5



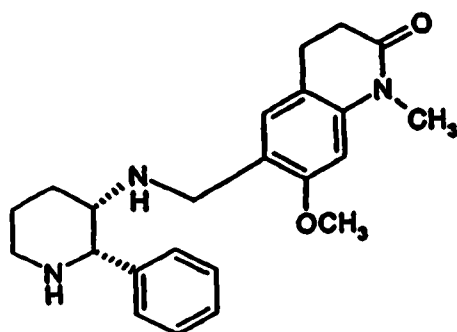
IA

10



IB

15



IC

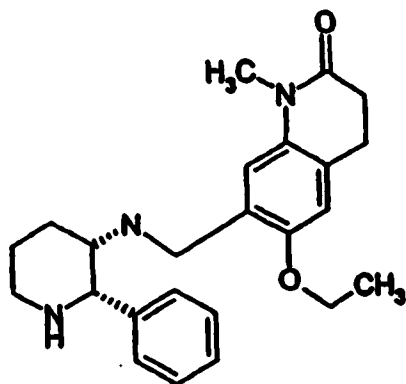
20

PATRICIA KOCH MORENO
ING V. / AN
13
Telé. ...
AURID

115

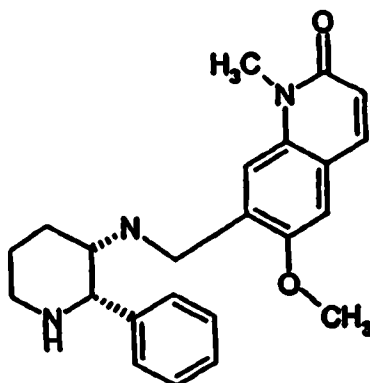
101

5



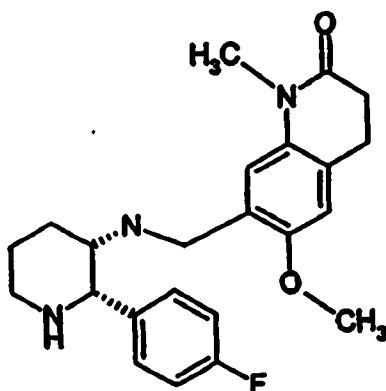
ID

10



IE

15



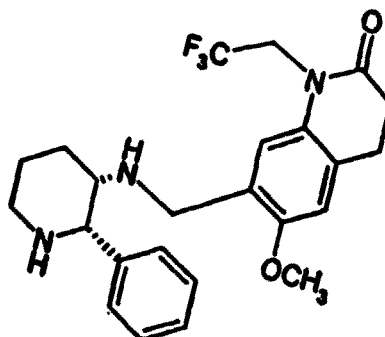
IF

20

PATRICIA MUCH MORENO
CALLE DE LA MAN
CALLE DE LA MAN, 113
Teléfono 5.000.0000 MADRID

102

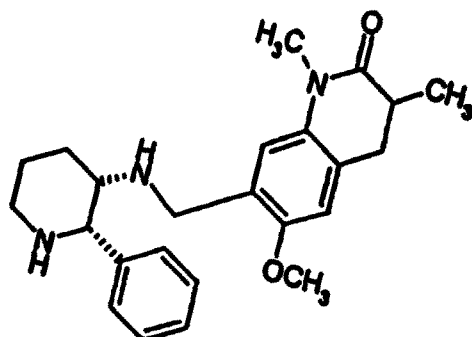
5



IG

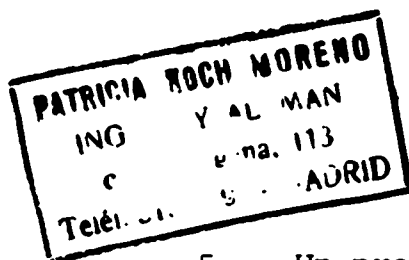
10

15



1H

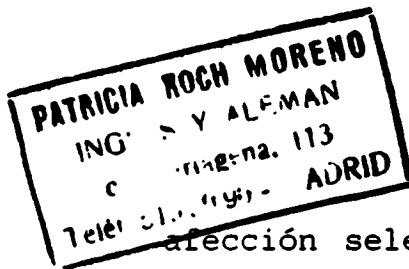
20



5. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias tales como fobia social y agorafobia; trastorno de estrés post-traumático y trastorno de personalidad límite en un mamífero, que comprende administrar al mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad de un compuesto de fórmula I, tal como se ha definido en la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

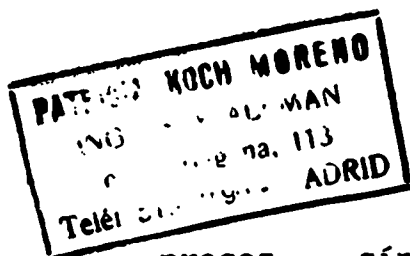
6. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias tales como fobia social y agorafobia; trastorno de estrés post-traumático y trastorno de personalidad límite en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, tal como se ha definido en la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno o



118

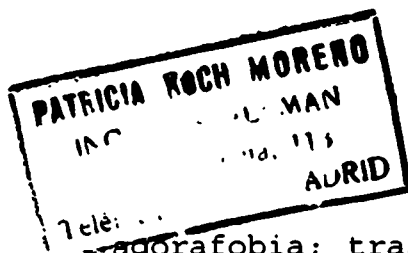
afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias tales como fobia social y agorafobia; 5 trastorno de estrés post-traumático, trastorno de personalidad límite, dolor agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras solares, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis y asma; emesis, incluyendo emesis 10 aguda, retardada y anticipada en la que el estado o el agente emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro estado o agente emético; trastornos causados por *Helicobacter pylori*, trastornos cardiovasculares, trastornos oftálmicos, inflamación del 15 tracto urinario, psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno bipolar, trastornos del movimiento tales como el síndrome de Tourette, síndrome de acinesia-rigidez, trastornos del movimiento asociados a la enfermedad de Parkinson, discinesia 20 tardía y otras discinesias; trastornos cognitivos tales como demencia (incluyendo la demencia relacionada con la edad y la demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria; trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con 25 déficit de atención, síndrome de fatiga crónica, eyaculación



119
119

precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adicciones a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja, tal como el síndrome de hombro/mano; trastornos de hipersensibilidad tales como hipersensibilidad a la hiedra venenosa; fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades reumáticas tales como fibrositis; eccema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpética, cistitis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, colitis, trastornos fibrosantes y del colágeno tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos de la circulación sanguínea debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con la inducción o supresión inmune tales como lupus sistémico eritematoso, en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal afección.

8. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias tales como fobia social y



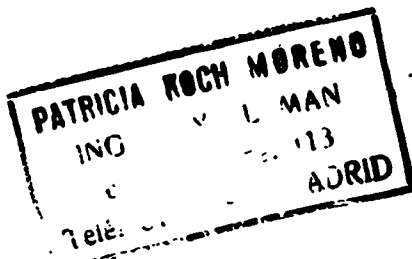
agorafobia; trastorno de estrés post-traumático, trastorno de personalidad límite, dolor agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras solares, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide, 5 osteoartritis, psoriasis y asma; emesis, incluyendo emesis aguda, retardada y anticipada en la que el estado o el agente emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro estado o agente emético; trastornos causados por *Helicobacter pylori*, trastornos 10 cardiovasculares, trastornos oftálmicos, inflamación del tracto urinario, psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno bipolar, trastornos del movimiento tales como el síndrome de Tourette, síndrome de acinesia-rigidez, trastornos del 15 movimiento asociados a la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía y otras discinesias; trastornos cognitivos tales como demencia (incluyendo la demencia relacionada con la edad y la demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria; trastornos de la alimentación tales como anorexia 20 nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adicciones a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, 25 neuralgia, neuropatía periférica, enfermedad de reflujo



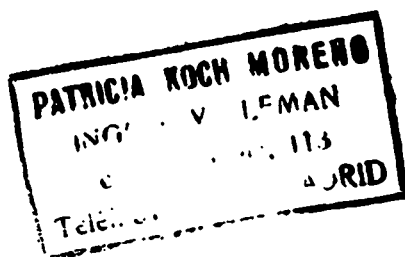
121
121

gastroesofágico, distrofia simpática refleja, tal como el
síndrome de hombro/mano; trastornos de hipersensibilidad
tales como hipersensibilidad a la hiedra venenosa;
fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades
5 reumáticas tales como fibrositis; eccema, rinitis, alergias,
neuralgia post-herpética, cistitis, enfermedad inflamatoria
del intestino, síndrome del intestino irritable, colitis,
trastornos fibrosantes y del colágeno tales como escleroderma
y fascioliasis eosinofílica; trastornos de la circulación
10 sanguínea debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados
con la inducción o supresión inmune tales como lupus
sistémico eritematoso, en un mamífero, que comprende una
cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3,
o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es
15 eficaz en el tratamiento de tal afección, y un vehículo
farmacéuticamente aceptable.

9. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno o
afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo
mayor, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad
20 generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de
pánico, fobias tales como fobia social y agorafobia;
trastorno de estrés post-traumático, trastorno de
personalidad límite, dolor agudo, dolor crónico, migraña,
angiogénesis, quemaduras solares, incontinencia urinaria,
25 trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide,



osteoartritis, psoriasis y asma; emesis, incluyendo emesis aguda, retardada y anticipada en la que el estado o el agente emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro estado o agente emético; trastornos
5 causados por *Helicobacter pylori*, trastornos cardiovasculares, trastornos oftálmicos, inflamación del tracto urinario, psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno bipolar, trastornos del movimiento tales como el síndrome de
10 Tourette, síndrome de acinesia-rigidez, trastornos del movimiento asociados a la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía y otras discinesias; trastornos cognitivos tales como demencia (incluyendo la demencia relacionada con la edad y la demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la
15 memoria; trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico premenstrual, dependencias y adicciones a sustancias
20 químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja, tal como el síndrome de hombro/mano; trastornos de hipersensibilidad tales como hipersensibilidad a la hiedra venenosa;
25 fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades

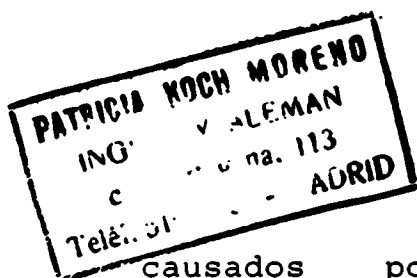


123

123

reumáticas tales como fibrositis; eccema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpética, cistitis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, colitis, trastornos fibrosantes y del colágeno tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos de la circulación sanguínea debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con la inducción o supresión inmune tales como lupus sistémico eritematoso, en un mamífero, que comprende administrar al mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para antagonizar el receptor de la sustancia P.

10. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado entre distimia, trastorno depresivo mayor, depresión pediátrica, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobias tales como fobia social y agorafobia; trastorno de estrés post-traumático, trastorno de personalidad límite, dolor agudo, dolor crónico, migraña, angiogénesis, quemaduras solares, incontinencia urinaria, trastornos inflamatorios tales como artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis y asma; emesis, incluyendo emesis aguda, retardada y anticipada en la que el estado o el agente emético es quimioterapia, radiación, cirugía, movimiento, migraña o cualquier otro estado o agente emético; trastornos



causados por *Helicobacter pylori*, trastornos cardiovasculares, trastornos oftálmicos, inflamación del tracto urinario, psicosis, esquizofrenia, trastorno de la conducta, trastorno de comportamiento disruptivo, trastorno

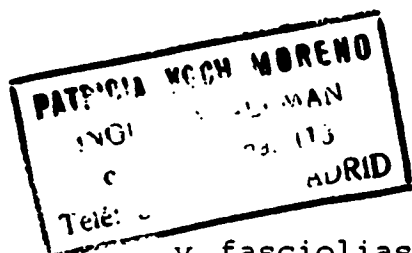
5 bipolar, trastornos del movimiento tales como el síndrome de Tourette, síndrome de acinesia-rigidez, trastornos del movimiento asociados a la enfermedad de Parkinson, discinesia tardía y otras discinesias; trastornos cognitivos tales como demencia (incluyendo la demencia relacionada con la edad y

10 la demencia senil de tipo Alzheimer) y trastornos de la memoria; trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, síndrome de fatiga crónica, eyaculación precoz, síndrome premenstrual, trastorno disfórico

15 premenstrual, dependencias y adicciones a sustancias químicas, trastornos somáticos relacionados con el estrés, neuralgia, neuropatía periférica, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distrofia simpática refleja, tal como el síndrome de hombro/mano; trastornos de hipersensibilidad

20 tales como hipersensibilidad a la hiedra venenosa; fibromialgia, angina, enfermedad de Reynaud, enfermedades reumáticas tales como fibrositis; eccema, rinitis, alergias, neuralgia post-herpética, cistitis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, colitis,

25 trastornos fibrosantes y del colágeno tales como escleroderma



125

125

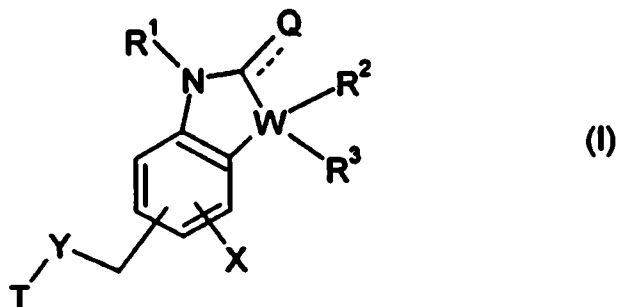
111

y fascioliasis eosinofílica; trastornos de la circulación sanguínea debidos a vasodilatación, y trastornos relacionados con la inducción o supresión inmune tales como lupus sistémico eritematoso, en un mamífero, que comprende una 5 cantidad de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para antagonizar el receptor de la sustancia P y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

COMPUESTOS DE BENZOLACTAMA SUSTITUIDOS

Resumen

Esta invención se refiere a procedimientos de tratamiento de diversos trastornos del SNC y de otros 5 trastornos, usando compuestos de la fórmula general:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que W, T, Y, X, Q, R¹, R² y R³ son como se han definido en la memoria descriptiva.

15 Esta invención también se refiere a compuestos de fórmula I, representados anteriormente, en la que Y es -NH-, T es (2S,3S)-2-fenilpiperidin-3-ilo, Q es oxígeno, X es metoxi, R¹ es metilo, W es etileno o metileno, tanto R² como R³ son hidrógeno cuando W es etileno, y tanto R² como R³ son 20 metilo cuando W es metileno.

127
178

PATRICIA KOCH MORENO
INGL. S Y AL MAN
c/ Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

Doña PATRICIA KOCH MORENO, intérprete jurado de inglés y alemán, certifica que la adjunta es traducción fiel y completa al español del documento adjunto redactado en inglés.

En Madrid, a **17 ABR 2000**

PATRICIA KOCH MORENO
INGLES Y AL MAN
c/. Cartagena, 113
Teléf. 519 59 90 - MADRID

P. Koch Moreno

PA 194151



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 12, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/132,858

FILING DATE: May 06, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

**P. SWAIN
Certifying Officer**

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

129

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

		Docket Number	PC10572	Type a plus sign (+) inside this box		+
INVENTOR(s)/APPLICANT(s)						
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)			
Sobolov	Susan	B.	Ivoryton, Connecticut			
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)						
SUBSTITUTED BENZOLACTAM COMPOUNDS						
CORRESPONDENCE ADDRESS						
Dr. Peter C. Richardson Pfizer Inc. 235 East 42nd Street, 20th Fl. New York, NY 10017-5755						
STATE	New York	ZIP CODE	10017-5755	COUNTRY	U.S.A.	
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)						
☒	Specification	Number of Pages	44	☒	Claim(s)	Number of Pages 11
☐	Drawing(s)	Number of Sheets		☒	Abstract	Number of Pages 1
METHOD OF PAYMENT (check one)						
☐	A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees			PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)		\$ 150.00
☒	The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.					

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

- ☒ No.
- ☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE Karen DeBenedictis DATE May 6, 1999

TYPED or PRINTED NAME Karen DeBenedictis REGISTRATION NO. 32,977
(if appropriate)

- ☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

EXPRESS MAIL NO. EE645345609

130

SUBSTITUTED BENZOLACTAM COMPOUNDS**Background**

This invention relates to substituted benzolactam and cyclichthioamide compounds of interest to those in the field of medical chemistry and chemotherapy. More particularly, it is concerned with a series of substituted benzolactam and cyclichthioamide compounds, including their pharmaceutically acceptable salts, which are of special value in view of their ability to antagonize the action of substance P. These compounds are of use in treating gastrointestinal disorders, central nervous system (CNS) disorders, inflammatory diseases, emesis, urinary incontinence, pain, migraine, angiogenesis or the like, especially CNS disorders in a mammalian subject, especially humans.

Substance P is a naturally occurring undecapeptide belonging to the tachykinin family of peptides, the latter being so-named because of their prompt stimulatory action on smooth muscle tissue. More specially, substance P is a pharmaceutically active neuropeptide that is produced in mammals (having originally been isolated from gut) and possesses a characteristic amino acid sequence that is illustrated by D. F. Veber et al. in US Pat. 4,680,283. The wide involvement of substance P and other tachykinins in the pathophysiology of numerous diseases has been amply demonstrated in the art. For instance, substance P has recently been shown to be involved in the transmission of pain or migraine, as well as in central nervous system disorders such as anxiety and schizophrenia, in respiratory and inflammatory diseases such as asthma and rheumatoid arthritis, respectively, and in gastrointestinal disorders and diseases of GI tract, like ulcerative colitis and Crohn's diseases, etc. It is also reported that the tachykinin antagonists are useful for the treatment of allergic conditions, immunoregulation, vasodilation, bronchospasm, reflex or neuronal control of the viscera and senile dementia of the Alzheimer type, emesis, sunburn and Helicobacter pylori infection.

International Publication No. WO 94/13663 discloses a wide variety of azaheterocyclic compounds as tachykinin antagonists such as substance P antagonists.

Compounds of the formula I, as defined below, are referred to generically in World Patent Publication WO 97/03066, which was published on January 30, 1997.

Summary of the Invention

The present invention relates to a method of treating a disorder or condition selected from dysthymia, major depressive disorder, pediatric depression, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, phobias such as social phobia and agoraphobia; post traumatic stress disorder, borderline personality disorder, acute pain, chronic pain, migraine, angiogenesis, sunburn, urinary incontinence, inflammatory disorders such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, psoriasis and asthma; emesis, including acute,

USERS\DOCS\LA21952\LPIC\DTN\F011.DOC / 131739 / PC10572.LC.D

EXPRESS MAIL NO. EE645345609

60132858.050699