

af



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Patronización CSA Ltda

RECEIVED
10 JUN 2000

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-42340

54. **TITULO** " DERIVADOS DE ETAN SULFONIL-PIPERIDINA "

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K³¹/18, 31/445

71. **SOLICITANTE** F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.

DOMICILIO BASILEA, SUIZA.

74. **APODERADO** JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P.10.784
CODIGO 231

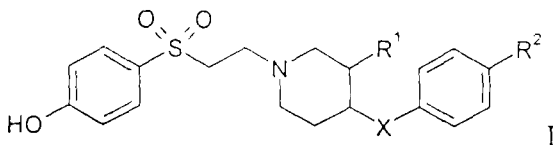
22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** -7 JUN. 2000

201037

0505

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de fórmula general:



en donde,

R¹ significa hidrógeno o hidroxilo;

R² significa hidrógeno o metilo; y

X significa -O- ó -CH₂-;

y a sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

Se ha demostrado que estos compuestos tienen una buena afinidad para el receptor de NMDA y son por lo tanto de utilidad en el tratamiento de enfermedades, en donde las indicaciones terapéuticas incluyen formas agudas de neurodegeneración causadas p. ej., por una apoplejía o un trauma cerebral; formas crónicas de neurodegeneración tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o ALS (esclerosis lateral amiotrófica); neurodegeneración asociada con infecciones bacterianas o víricas, y enfermedades tales como la esquizofrenia, ansiedad, depresión y dolor crónico/agudo.

Tarjeta archivo temático según formato

Extracto para publicación según formato

Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms

Otros Documentos

Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería



SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 900174095-9

RECEPCIONADO: 07/05/00
VALIDADOR: 150102-0 15070300
FECHA: 07/05/00 11:13:28
TRAMITE : 882 PATENTES DE INVENCIÓN 15070300-0
CATEGORIA: 013.1.01.01.00000000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 20,615
FECHA : MAYO 9 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUCURRAL	CUENTA	Nº. PAGO	VAL. PAGO
LOPESA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	950 00024-9	050707	5,400,000.00

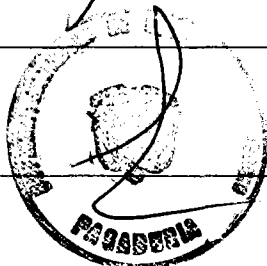
***** CONCEPTO *****

CANT. DENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	100,000.00
	TOTAL :	4 500,000.00

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

3

ANEXO

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

- a) En el Artículo 2 del Tratado de Amistad y Comercio suscrito el 14 de Marzo de 1908 entre Suiza y Colombia, que establece la "Cláusula de la Nación más favorecida".

Suiza, que constituye uno de los países signatarios de la Convención Europea de Patentes vigente desde el 7 de octubre de 1977, convención en virtud de la cual se expiden las Patentes Europeas, es uno de los países respecto de los cuales se ha solicitado la correspondiente patente (**Solicitud No. (99111126.1)**), tal como se desprende del texto de la solicitud en relación con la cual reclamo prioridad.

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

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

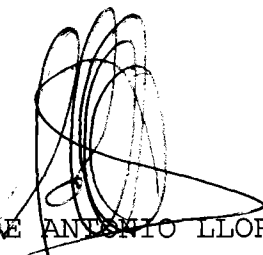
- c) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "**Trato de la nación más favorecida**" para los países Miembros del mismo.

- d) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó **la solicitud cuya prioridad ahora reivindico**, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 15.256. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



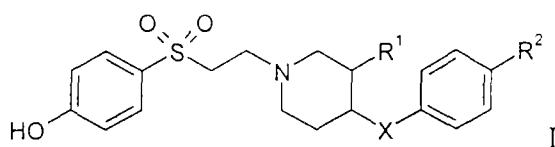
JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de fórmula general:



en donde,

R¹ significa hidrógeno o hidroxilo;

R² significa hidrógeno o metilo; y

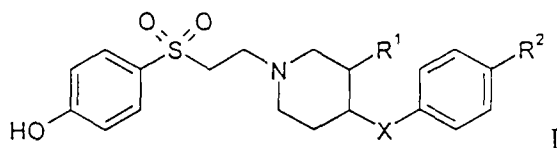
X significa -O- ó -CH₂-;

y a sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

Se ha demostrado que estos compuestos tienen una buena afinidad para el receptor de NMDA y son por lo tanto de utilidad en el tratamiento de enfermedades, en donde las indicaciones terapéuticas incluyen formas agudas de neurodegeneración causadas p. ej., por una apoplejía o un trauma cerebral; formas crónicas de neurodegeneración tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o ALS (esclerosis lateral amiotrófica); neurodegeneración asociada con infecciones bacterianas o víricas, y enfermedades tales como la esquizofrenia, ansiedad, depresión y dolor crónico/agudo.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general:

5



en donde,

R^1 significa hidrógeno o hidroxilo;

R^2 significa hidrógeno o metilo; y

10 X significa $-O-$ ó $-CH_2-$;

y a sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

El término "sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" comprende las sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

20 Los compuestos de la invención se refieren a los isómeros "cis".

Los compuestos de la presente invención son bloqueadores selectivos de subtipos de receptores del NMDA (N-metil-D-aspartato), los cuales tienen una función clave en la modulación de la actividad y plasticidad neuronal, lo cual los hace actores clave en procesos de inducción que son fundamentales para el desarrollo del CNS, incluyendo el aprendizaje y formación y función de la memoria.

En las condiciones patológicas de formas agudas y crónicas de neurodegeneración, la sobreactivación de los receptores del NMDA es un acontecimiento clave para provocar la muerte de las células neuronales. Los receptores del NMDA están compuestos por miembros de dos familias de subunidades, a saber, la NR-1 (8 diferentes variantes empalmadas) y la NR-2 (de la A a la D), las cuales se originan de diferentes genes. Los miembros de las dos familias de subunidades muestran una distinta distribución en las diferentes áreas del cerebro. Combinaciones heteroméricas de miembros NR-1 con diferentes subunidades NR-2 dan como resultado receptores del NMDA que presentan diferentes propiedades farmacológicas. Posibles indicaciones terapéuticas para los bloqueadores específicos de subtipos de receptores del NMDA, incluyen las formas agudas de neurodegeneración causadas p. ej., por la apoplejía, trauma cerebral; formas crónicas de neurodegeneración tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington o ALS (esclerosis lateral amiotrófica); neurodegeneración asociada con infecciones bacterianas o víricas, enfermedades tales como la esquizofrenia, ansiedad y depresión, y dolor agudo/crónico.

Objetos de la presente invención son los compuestos nuevos de fórmula I, su empleo en el tratamiento o profilaxis de enfermedades causadas por la sobreactivación de los respectivos subtipos de receptores del NMDA, los cuales incluyen formas agudas de neurodegeneración causadas p. ej., por apoplejía o trauma cerebral; formas crónicas de neuro-

degeneración tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington o ALS (esclerosis lateral amiotrófica); neurodegeneración asociada con infecciones bacterianas o víricas, y enfermedades
5 tales como la esquizofrenia, ansiedad y depresión, y dolor agudo/crónico, el empleo de estos compuestos para la elaboración de los correspondientes medicamentos, los procedimientos para la obtención de estos nuevos compuestos y los medicamentos que los contienen.

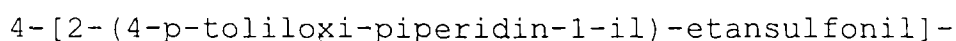
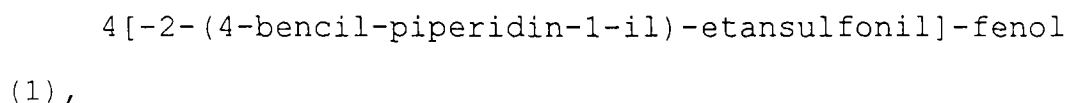
10 Los compuestos de fórmula I y sus sales son compuestos genéricamente ya conocidos, aunque no específicamente, descritos en la patente WO 95/25721. Se les describe como poseedores de actividad sobre el receptor del glutamato o receptor del AMPA para el tratamiento de enfermedades relacionadas con estos receptores. Además, se describen com-
15 puestos similares en la patente EP 824 098, en la cual el anillo de piperidina está substituido con un grupo hidroxilo en la posición 4. Estos compuestos se describen como poseedores de actividad sobre el receptor del NMDA y por lo
20 tanto, de utilidad en el tratamiento de formas agudas de neurodegeneración causadas por ejemplo, por apoplejía o trauma cerebral, y formas crónicas de neurodegeneración tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, ALS (esclerosis lateral amiotrófica; neurodegenera-
25 ción asociada con infecciones bacterianas o víricas, y el dolor agudo/crónico.

Ya es conocido por la patente EP 824 098, que estos compuestos son buenos bloqueadores específicos de subtipos

de receptores del NMDA con una alta afinidad para los receptores que contienen la subunidad NR2B, y una baja afinidad para los receptores que contienen la subunidad NR2A.

La actividad frente a los receptores α_1 -adrenérgicos es también baja y los compuestos son activos *in vivo* contra los ataques audiógenos en ratones en un margen mg/kg bajo. Es importante resaltar que estos compuestos fueron neuroprotectores en un modelo de apoplejía animal, a saber, una oclusión permanente de la arteria cerebral media. Sin embargo, en estudios de cardiotoxicidad *in vitro* e *in vivo*, estos compuestos mostraron tener una propensión a prolongar la duración potencial acción cardíaca *in vitro*, y en consecuencia el intervalo "QT" *in vivo*, con lo que presentan un riesgo potencial de producir arritmias cardíacas. La tendencia de estos compuestos a prolongar la potencial acción cardíaca fue identificada como debida a una acción en el canal del potasio tipo hERG, lo cual es importante para la repolarización potencial de la acción en humanos y otras especies, y la mayor parte de los compuestos conocidos por prolongar el intervalo QT en el hombre son activos en el bloqueo de este canal. Así, los compuestos de la técnica anterior bloquean heterogéneamente los canales recombinantes del potasio del ERG humano.

Se ha descubierto ahora sorprendentemente que los siguientes compuestos de fórmula I:



fenol (2),

(-)-(3R,4R)- ó (3S,4S)-4-bencil-1-[2-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-etil]-piperidin-3-ol (3)

(+)-(3S,4S)- ó (3R,4R)-4-bencil-1-[2-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-etil]-piperidin-3-ol (4)

(3R,4RS)-4-bencil-1-[2-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-etil]-piperidin-3-ol (5),

(-)-(3R,4R)- ó (3S,4S)-1-[2-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-etil]-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ol (6),

(+)-(3R,4R)- ó (3S,4S)-1-[2-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-etil]-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ol (7), y

(3RS,4RS)-1-[2-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-etil]-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ol (8)

son antagonistas selectivos del subtipo NR2B del NMDA, mientras comparten las propiedades altamente específicas de bloqueo selectivo de subtipos de compuestos de la técnica anterior, por ejemplo del 1-[2-(4-hidroxi-fenoxi)-etil]-4-(4-metil-bencil)-piperidin-4-ol (9), y son neuroprotectores *in vivo*, son menos activos como bloqueadores de los canales de potasio hERG, con lo cual es mucho menos probable que tengan actividad pro arrítmica en el hombre.

En la siguiente tabla se demuestra la alta selectividad de los compuestos de la presente invención.

Perfil de selectividad de los antagonistas selectivos del subtipo NR2B del NMDA

Compuesto	Inhibición de la unión [3H]-Ro 25-6981 IC ₅₀ (μM) ^a	Inhibición de la unión [3H]- Prazosin IC ₅₀ (μM) ^b	NMDA NR1+ NR2B IC ₅₀ (μM) ^c	NMDA NR1+ NR2A IC ₅₀ (μM) ^c	i.c.v. NMDA ED ₅₀ mg/kg i.v. ^d	hERG IC ₅₀ (μM) ^e
(9) compara- ción EP 824098	0,010	3,5	0,003	> 100	2,3	0,69
(1)	0,018	42	< 0,01	> 10	1,1	4,0
(2)	0,024	16	< 0,01	> 10	0,84	4,7
(3)	0,014	55	0,038	> 10	3,8	> 10
(6)	0,011	88	0,008	> 10	2,2	3,7

^a Inhibición de la unión [3H]-Ro 25-6981, indica afinidad para los receptores que contienen la subunidad NR2B del NMDA.

^b Inhibición de la unión [3H]-Prazosin, indica afinidad para los receptores α₁-adrenérgicos.

^c NMDA NR1 + NR2B y NMDA NR1-NR2a, indican la aptitud de bloquear selectivamente subtipos del receptor del NMDA recombinante, expresados en oocitos de *Xenopus*.

^d indica la potencia en mg/kg i.v. para bloquear i.c.v. las convulsiones inducidas por NMDA en ratones.

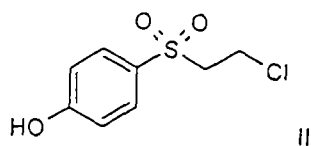
^e indica la potencia para el bloqueo de los canales de potasio ERG humano recombinante expresados en una línea celular de mamífero (células del ovario del hamster chino, CHO).

Los nuevos compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante métodos

ya conocidos en la especialidad, por ejemplo mediante los procedimientos descritos más abajo, los cuales comprenden:

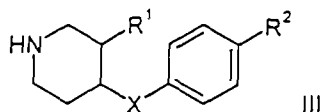
a) reacción de un compuesto de fórmula

5



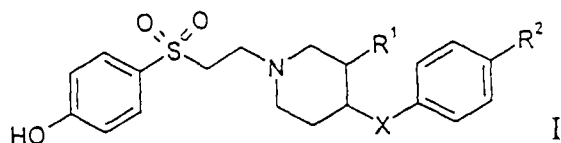
con un compuesto de fórmula

10



para obtener un compuesto de fórmula

15



en donde los substituyentes se han descrito más arriba, y si se desea,

b) conversión del compuesto de fórmula I obtenido, en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable,

20

c) y si se desea,

conversión de una mezcla racémica en sus componentes enantioméricos, obteniendo así compuestos ópticamente puros.

De acuerdo con la variante a) del procedimiento, se
25 disuelve el 4-(2-cloro-etansulfonil)-fenol en cloruro de metilo y se añade un compuesto de fórmula III, por ejemplo 4-p-toliloxi-piperidina, 4-bencilpiperidina, (3R,4R)- ó (3S,4S)-4-bencil)-piperidin-3-ol, (3R,4R)- ó (3S,4S)-4-(4-

metil-bencil)-piperidin-3-ol, y en presencia de trietilamina o un exceso de piperidina, la solución se agita durante algunas horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía sobre sílica gel.

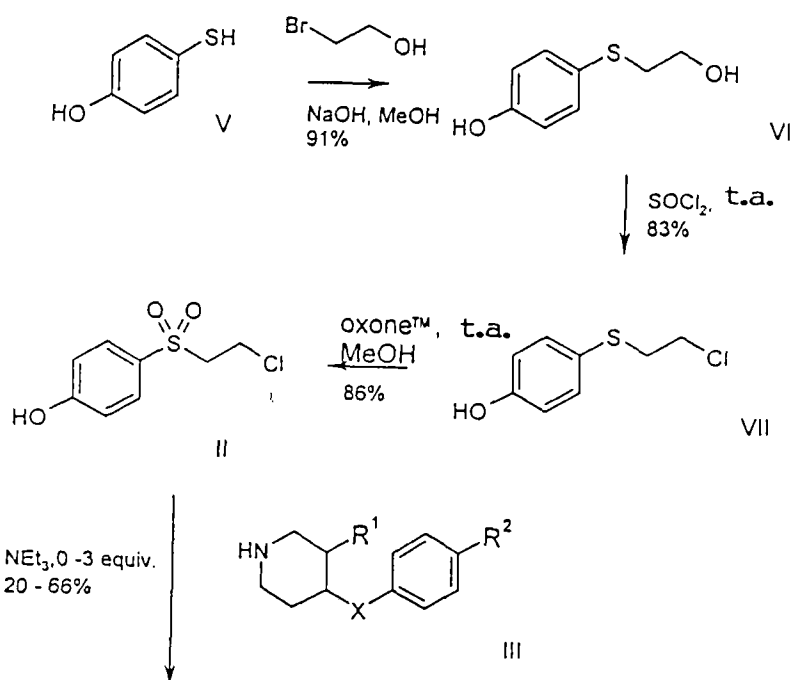
5 Las sales de adición ácida de los compuestos de fórmula I son especialmente adecuadas para el uso farmacéutico.

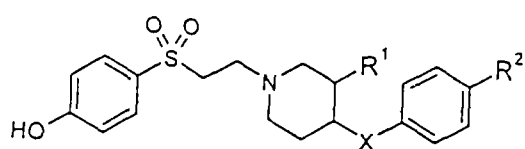
Los esquemas siguientes 1-3 describen la preparación de compuestos de fórmula I y de compuestos de fórmulas XIII, XIV y VIII, los cuales son productos intermedios. Los
10 materiales de partida de fórmulas V y XV son compuestos conocidos o pueden prepararse mediante métodos ya conocidos en la especialidad.

Esquema 1

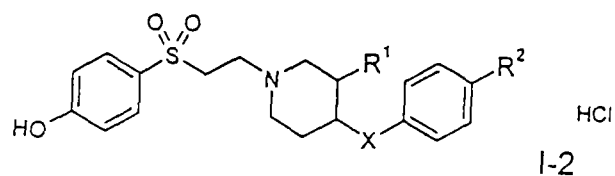
Síntesis de derivados de sulfona y sus sales

15

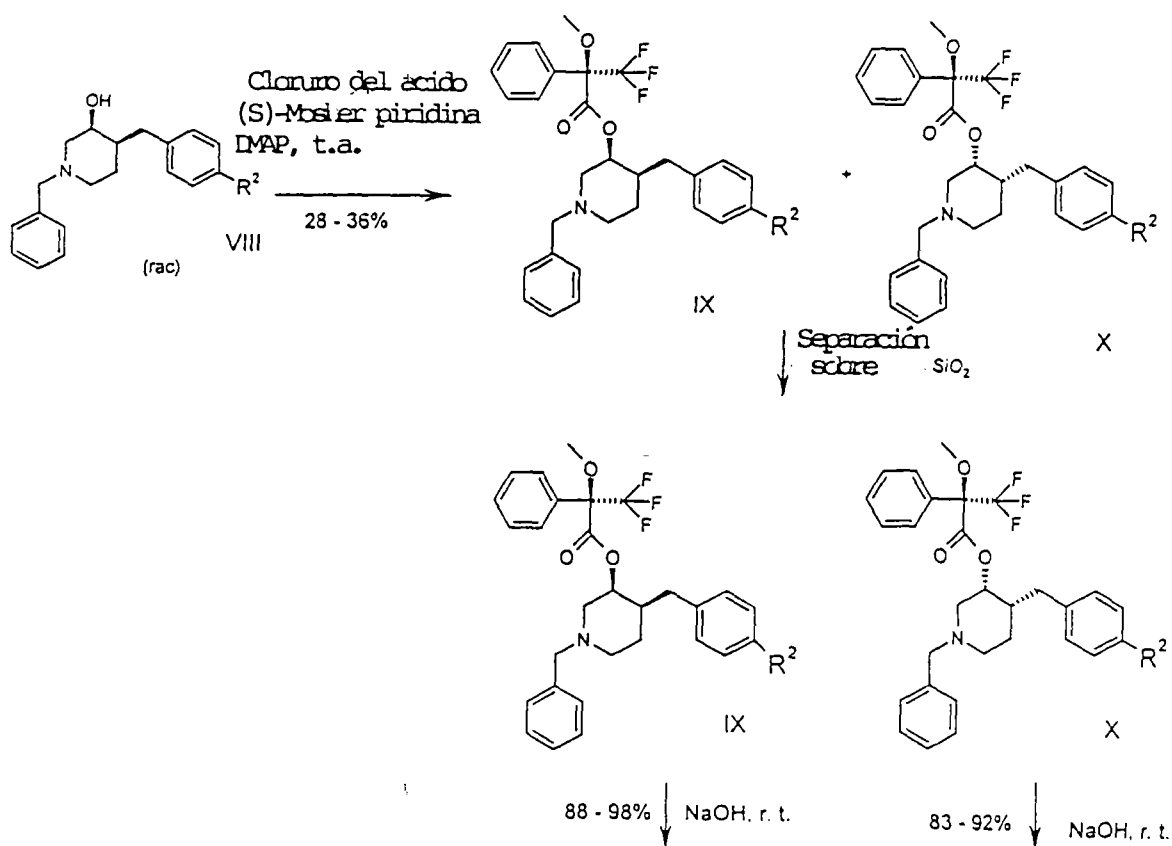




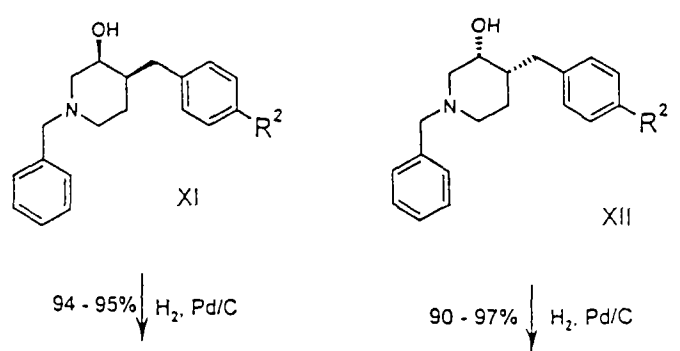
HCl
91 - 96%



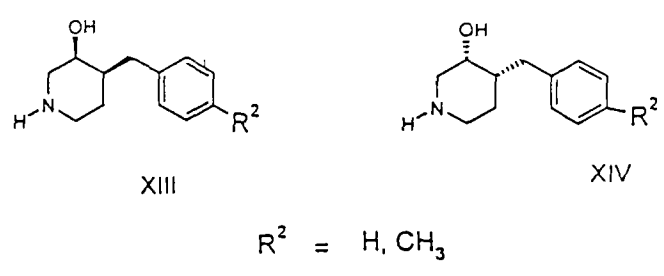
Esquema 2



5



10



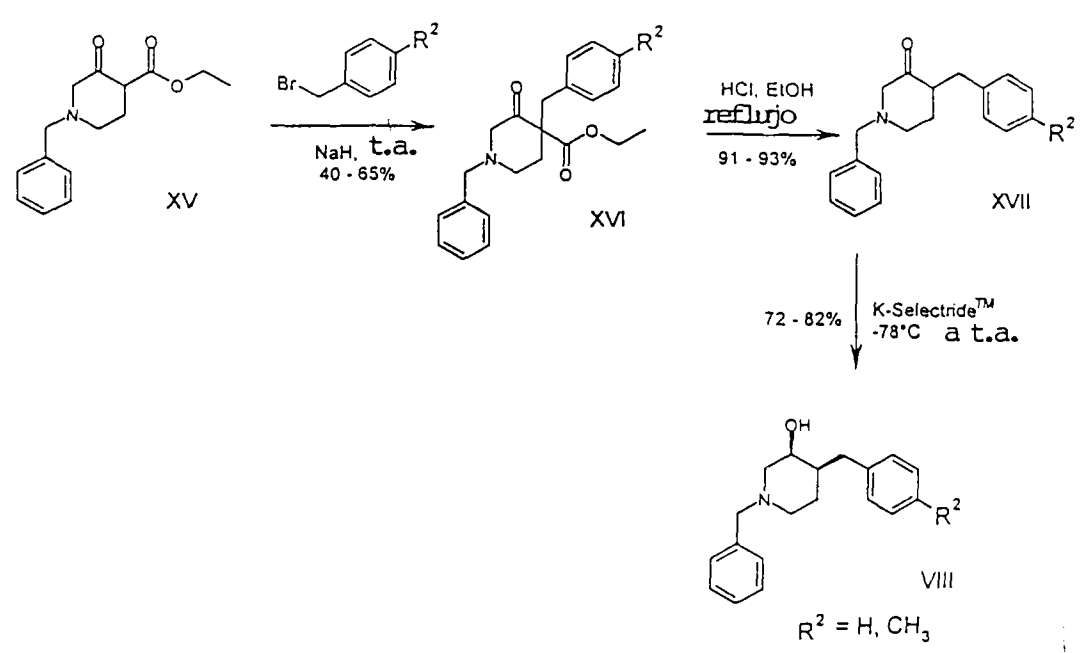
Síntesis de las 3-hidroxi bencilpiperidinas enantioméricamente puras.

15

Esquema 3

Síntesis de derivados de la hidroxi bencil piperidina

20



25

La descripción detallada de los procedimientos mencionados más arriba está descrita en los ejemplos 1-31.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables poseen valiosas propiedades farmacodinámicas. Son bloqueadores selectivos de subtipos de receptores del NMDA, los cuales ejercen una función clave en la modulación de la actividad y plasticidad neuronal que los hace actores clave en los procesos de inducción que son la base del desarrollo del CNS así como en el aprendizaje y formación de la memoria.

Los compuestos fueron investigados de acuerdo con el ensayo que se describe a continuación.

Método 1

Unión 3H-Ro 25-6981 (RO 25-6981 es el [R-(R*,S*)]- α -(4-hidroxifenil)- β -metil-4-(fenilmetil)-1-piperidin propanol)

Se emplearon ratas Füllinsdorf albinas machos, con un peso entre 150-200 g. Se prepararon membranas mediante la homogeneización de todo el cerebro menos el cerebelo y la médula oblongata con un Polytron (10.000 rpm, 30 segundos), en 25 volúmenes de un tampón frío de Tris HCl 50 mM, EDTA 10 mM, pH 7,1. El material homogeneizado se centrifugó a 48.000 g durante 10 minutos a 4°C. El sedimento se resuspendió empleando el Polytron en el mismo volumen de tampón y el material homogeneizado se incubó a 37°C durante 10 minutos. Después de la centrifugación, se homogeneizó el sedimento en el mismo tampón y se congeló a -80°C durante por

lo menos 16 horas pero no más de 10 días. Para el ensayo de unión, el material homogeneizado se descongeló a 37°C, se centrifugó y el sedimento se lavó tres veces como anteriormente en un tampón frío de Tris-HCl 5 mM, pH 7,4. El sedimento final se resuspendió en el mismo tampón y se empleó a una concentración final de 200 µg de proteína/ml.

Los experimentos de unión 3H-Ro 25-6981 se efectuaron empleando un tampón de Tris-HCl 50 mM, pH 7,4. Para los experimentos de desplazamiento se emplearon 5 nM de 3H-Ro 25-6981 y no se midió ninguna unión específica empleando 10 µM de tetrahidroisoquinolina y habitualmente indica un 10% del total. El tiempo de incubación fue de 2 horas a 4°C y el ensayo se interrumpió por filtración sobre filtros Whatmann de fibra de vidrio GF/B (Unifilter-96, Packard, Zürich, Suiza). Los filtros se lavaron 5 veces con tampón frío. La radioactividad sobre el filtro se midió con un contador de centelleo para microplaca Packard Top-count, después de la adición de 40 ml de microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza).

Los efectos de los compuestos se midieron empleando un mínimo de 8 concentraciones y se repitieron por lo menos una vez. El conjunto de valores normalizados se analizaron empleando un programa de cálculo de regresión no lineal, el cual proporciona el IC₅₀ con sus límites de confianza superior e inferior del 95% (RS1, BBN, USA).

Método 2

Unión 3H-Prazosin

Se emplearon ratas Füllinsdorf albinas machos con un

peso entre 150-200 g. Se prepararon membranas por homogeneización del cerebro completo menos el cerebelo y la médula oblongata, con un Polytron (10.000 rpm, 30 segundos), en 25 volúmenes de Tris-HCl 50 mM frío, EDTA 10 mM, pH 7,1. El material homogeneizado se centrifugó a 48.000 g durante 10 minutos a 4°C. El sedimento se resuspendió empleando el Polytron en el mismo volumen de tampón y el material homogeneizado se incubó a 37°C durante 10 minutos. Después de la centrifugación se homogeneizó el sedimento en el mismo tampón y se congeló a -80°C durante por lo menos 16 horas pero no más de 10 días. Para el ensayo de unión el material homogeneizado se descongeló a 37°C, se centrifugó y el sedimento se lavó tres veces como anteriormente, en un tampón frío de Tris-HCl 5mM, pH 7,4. El sedimento final se resuspendió en el mismo tampón y se empleó a una concentración final de 200 mg de proteína/ml.

Los experimentos de la unión 3H-Prazosin, se efectuaron empleando un tampón de Tris-HCl 50 mM, pH 7,4. Para los ensayos de desplazamiento se emplearon 0,2 nM de 3H-Prazosin, y se midió una unión no específica empleando 100 mM de clorpromazina. El tiempo de incubación fue de 30 minutos a temperatura ambiente y el ensayo se interrumpió por filtración sobre filtros Whatmann de fibra de vidrio GF/B (Unifilter-96, Canberra Packard S.A. Zürich, Suiza). Los filtros se lavaron 5 veces con tampón frío. La radioactividad sobre el filtró se midió con un contador de centelleo de microplaca Packard Top-count, después de la adición de 40 ml de Microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich,

Suiza). Los efectos de los compuestos se midieron empleando un mínimo de 8 concentraciones y se repitió por lo menos una vez. El conjunto de valores normalizados se analizaron empleando un programa de cálculo de regresión no lineal, el cual proporcionó el IC₅₀ con sus límites de confianza relativos superior e inferior del 95% (RS1, BBN, USA).

La actividad así determinada de los compuestos de los ejemplos 1-3 y 6 de acuerdo con la invención, está en el margen de 0,011 - 0,024 (en μM), como se ha descrito en la tabla anterior.

Método 3

Métodos para el estudio de la inhibición del canal hERG de K⁺

Se transfectaron células CHO establemente, mediante un vector de expresión pcDNA3-hERG que contenía un neo cassette SV40 para la selección. Las células se plaquearon en capa delgada en cápsulas de 35 mm, y se emplearon para el experimento electrofisiológico 1/2 - 3 días más tarde.

Durante el experimento, las células fueron continuamente superprotegidas con una solución salina que contenía (en mM): NaCl 150, KCl 10, MgCl₂ 1, CaCl₂ 3, HEPES 10 (pH = 7,3 mediante la adición de NaOH). Se preparó una solución madre 10 mM del compuesto de ensayo a partir de DMSO puro. La solución de ensayo se preparó mediante una dilución por lo menos de 1000 veces de la solución madre en la solución salina extracelular. Las micropipetas de vidrio para el registro del "patch clamp" ("pinza de voltaje") del conjunto de células, se llenaron con una solución que contenía (en

mM): KCl 110, BAPTA 10, HEPES 10, MgCl₂ 4,5, Na ATP 4, Na₂-fosfocreatina 20, creatina quinasa 200 µg/ml (pH = 7,3 mediante la adición de KOH).

Para los experimentos se empleó la configuración del conjunto de células de la técnica del "patch-clamp". Las células se "pinzaron" con un potencial de mantenimiento de -80 mV y se estimularon repetidamente (0,1 Hz) mediante un modelo de impulso de voltaje consistente en una despolarización controlada de 1 segundo a 20 mV seguida inmediatamente por una hiperpolarización de 50 ms de duración a -120 mV. La corriente de la membrana se registró por lo menos durante 3 minutos (18 estímulos) antes de la aplicación del compuesto (control), y a continuación, durante otros dos intervalos de 3 minutos, en presencia de dos diferentes concentraciones del compuesto. Las amplitudes de corriente (I_{ensayo}) al final de cada intervalo de aplicación del compuesto se dividieron por la amplitud media de corriente media (I_{control}) durante el período de control inicial para calcular el efecto en tanto por ciento del compuesto:

$$\text{efecto (\%)} = (I - I_{\text{ensayo}}/I_{\text{control}}) \times 100$$

Las concentraciones del compuesto se escogieron en pasos de diez (normalmente 1 y 10 µM) alrededor de la concentración inhibidora del 50% esperada (IC_{50}). Si después del primer experimento, el IC_{50} varió colocándose fuera del margen entre las dos concentraciones escogidas, las concentraciones se cambiaron para poder abarcar el IC_{50} en los siguientes experimentos. El compuesto se ensayó por lo menos en tres células. Su IC_{50} fue a continuación estimado a par-

tir de la población de todos los valores porcentuales del efecto, mediante una regresión no lineal empleando la función

$$\text{efecto} = 100 / (1 - \text{IC}_{50} / \text{concentración})^{\text{Hill}}$$

- 5 No se ensayaron concentraciones más altas de 10 μM . Si 10 μM del compuesto produjeron un efecto inferior al 50%, IC_{50} se registró como ">10 μM " y el compuesto se caracterizó por el efecto promedio observado a 10 μM .

- 10 Los compuestos de fórmula I y sus sales, como se ha descrito, juntamente con excipientes farmacéuticamente inertes, pueden ser incorporados en formas de dosificación farmacéuticamente estándar, por ejemplo, para aplicación oral o parenteral con los materiales farmacéuticos coadyuvantes, por ejemplo, materiales de carga orgánicos o inorgánicos, tales como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles y similares. Ejemplos de preparaciones farmacéuticas en forma sólida son los comprimidos, supositorios, cápsulas o en forma líquida son las soluciones,
- 15 suspensiones o emulsiones. Materiales farmacéuticos coadyuvantes incluyen los conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, sales para cambiar la presión osmótica o para actuar como tampones. Las preparaciones farmacéuticas pueden contener también otras sustancias terapéuticamente activas.
- 20
- 25

La dosis diaria de los compuestos de fórmula I que debe administrarse varía con el compuesto en particular empleado, la ruta de administración escogida y el receptor.

Un método representativo para la administración de los compuestos de fórmula I es la ruta de administración por vía oral y parenteral. Una formulación oral de un compuesto de fórmula I se administra de preferencia a un adulto a una
5 dosis en el margen de 1 mg a 1000 mg por día. Una formulación parenteral de un compuesto de fórmula I se administra de preferencia a un adulto a una dosis en el margen de 5 a 500 mg por día.

La invención se ilustra además, mediante los siguientes
10 ejemplos:

Ejemplo 1

4[-2-(4-bencil-piperidin-1-il)-etansulfonil]-fenol

A una solución de 40,0 g de 4-(2-cloro-etansulfonil)-fenol (181 mmoles) en 600 ml de CH_2Cl_2 , se añadieron 69,9 g
15 de 4-bencilpiperidina (399 mmoles). Después de agitar durante 16 horas a t.a. se concentró la mezcla de reacción hasta 100 ml y se purificó directamente mediante cromatografía sobre silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 19/1,0/0,1). La recristalización con acetato de etilo/hexano (2:1) proporcionó 25 g de producto (70 mmoles), 38%).
20

MS: $m/e = 360,2$ ($M+H^+$).

Hidrocloreuro de 4[-2-(4-bencil-piperidin-1-il)-etansulfonil]-fenol (1:1)

A una solución de 1,15 g de 4[-2-(4-bencil-piperidin-1-il)-etansulfonil]-fenol (3,2 mmoles) en EtOH (5 ml) se
25 añadió HCl etanólico (2,6 ml, 1,46 M, 3,8 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió a 0-5°C y se agitó durante 10 minutos. A continuación se añadió éter dietílico hasta que el

producto precipitó. Después de la filtración, se obtuvieron 1,14 g del producto (2,9 mmoles, 91%) en forma de un sólido de color blanco.

MS: $m/e = 360,2$ ($M+H^+$).

5 Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 1, se prepararon los compuestos del ejemplo 2 al ejemplo 8:

Ejemplo 2

4-[2-(4-p-toliloxi-piperidin-1-il)-etansulfonil]-fenol

El compuesto del título se preparó a partir del 4-(2-
10 cloro-etansulfonil)-fenol y 4-p-toliloxi-piperidina (preparada de acuerdo con J. Med. Chem. 1978, 21, 309) con el 59% de rendimiento en forma de un sólido de color blanco.

MS: $m/e = 376,4$ ($M+H^+$).

15 Hidrocioruro de 4-[2-(4-p-toliloxi-piperidin-1-il)-etansulfonil]-fenol (1:1)

El compuesto del título se preparó a partir del 4-[2-(4-p-toliloxi-piperidin-1-il)-etansulfonil]-fenol con un 96% de rendimiento en forma de un sólido de color blanco.

MS: $m/e = 376,4$ ($M+H^+$).

20 Ejemplo 3

(-)-(3R,4R)- ó (3S,4S)-4-bencil-1-[2-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-etil]-piperidin-3-ol

El compuesto del título se preparó a partir del 4-(2-
25 cloro-etansulfonil)-fenol y (3R,4R)- ó (3S,4S)-4-bencil-piperidin-3-ol, con un 66% de rendimiento en forma de un sólido de color blanco.

MS: $m/e = 376,4$ ($M+H^+$), $[\alpha]_D^{20} = -38,87$ ($c = 1,11$, cloroformo).

Ejemplo 4

(+)-(3S,4S)- ó (3R,4R)-4-bencil-1-[2-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-etil]-piperidin-3-ol

El compuesto del título se preparó a partir del 4-[2-cloro-etansulfonil]-fenol y (3S,4S)- ó (3R,4R)-4-bencil-piperidin-3-ol, con un 50% de rendimiento en forma de un sólido de color blanco.

MS: m/e = 376,4 (M+H⁺), $[\alpha]_D^{20} = +39,81$ (c = 1,66, cloroformo).

Ejemplo 5

10 (3SR,4SR)-4-bencil-1-[2-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-etil]-piperidin-3-ol

El compuesto del título se preparó a partir del 4-(2-cloro-etansulfonil)-fenol y (3SR,4RS)-4-bencil-piperidin-3-ol, con un 20% de rendimiento en forma de una espuma de color blanco.

MS: m/e = 376,4 (M+H⁺).

Ejemplo 6

(-)-(3R,4R)- ó (3S,4S)-1-[2-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-etil]-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ol

20 El compuesto del título se preparó a partir del 4-(2-cloro-etansulfonil)-fenol y (3R,4R)- ó (3S,4S)-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ol, con un 51% de rendimiento en forma de una espuma de color blanco.

MS: m/e = 390,3 (M+H⁺), $[\alpha]_D^{20} = -38,27$ (c = 1,02, cloroformo).

25

Ejemplo 7

(+)-(3S,4S)- ó (3R,4R)-1-[2-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-etil]-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ol

El compuesto del título se preparó a partir del 4-(2-cloro-etansulfonil)-fenol y (3S,4S)- ó (3R,4R)-4-(4-metil-

bencil)-piperidin-3-ol, con un 31% de rendimiento en forma de una espuma de color blanco.

MS: $m/e = 390,3$ ($M+H^+$), $[\alpha]_D^{20} = -39,01$ ($c = 1,05$, cloroformo).

Ejemplo 8

5 (3SR,4SR)-1-[2-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-etil]-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ol

El compuesto del título se preparó a partir del 4-(2-cloro-etansulfonil)-fenol y (3SR,4SR)-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ol, con un 30% de rendimiento en forma de un
10 sólido de color blanco.

MS: $m/e = 390,3$ ($M+H^+$).

Preparación de productos intermedios

Ejemplo 9

(3S,4S) ó (3R,4R)-4-bencil-piperidin-3-ol

15 Se disolvió el (3S,4S) ó (3R,4R)-1,4-dibencil-3-ol (320 mg, 1,1 mmoles) en 10 ml de etanol y se hidrogenó en presencia de Pd sobre C (10%, 70 mg) a la presión atmosférica a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con etanol obteniéndose 205 mg del producto
20 (1,1 mmoles, 94%) en forma de un sólido de color blanco).
MS: $m/e = 191$ ($M+H^+$), $[\alpha]_D^{20} = +42,8$ ($c = 1,17$, cloroformo).

Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 9 se prepararon los compuestos del ejemplo 10 al ejemplo 14.

Ejemplo 10

25 (3S,4S) ó (3R,4R)-4-bencil-piperidin-3-ol

El compuesto del título se preparó a partir del (3R,4R) ó (3S,4S)-1,4-dibencil-piperidin-3-ol, con el 97% de rendimiento en forma de un aceite incoloro.

MS: $m/e = 191$ (M), $[\alpha]_D^{20} = +41,1$ ($c = 1,14$, cloroformo).

Ejemplo 11

(3SR,4SR)-4-bencil-piperidin-3-ol

El compuesto del título se preparó a partir del
(3SR,4SR)-1,4-dibencil-piperidin-3-ol, con el 88% de rendi-
5 miento en forma de un aceite incoloro.

MS: $m/e = 191$ (M).

Ejemplo 12

(3S,4S) ó (3R,4R)-4-(4-metil-bencil-piperidin-3-ol

El compuesto del título se preparó a partir del
10 (3S,4S) ó (3R,4R)-1-bencil-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-
ol, con el 95% de rendimiento en forma de un aceite incolo-
ro.

MS: $m/e = 206,2$ ($M+H^+$), $[\alpha]_D^{20} = + 40,2$ ($c = 0,90$, clo-
roformo).

15

Ejemplo 13

(3R,4R) ó (3S,4S)-4-(4-metil-bencil-piperidin-3-ol

El compuesto del título se preparó a partir del
(3R,4R) ó (3S,4S)-1-bencil-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-
ol, con el 90% de rendimiento en forma de un aceite incolo-
20 ro.

MS: $m/e = 206,2$ ($M+H^+$), $[\alpha]_D^{20} = + 38,1$ ($c = 0,93$, clo-
roformo).

Ejemplo 14

(3SR,4SR)-4-(4-metil-bencil-piperidin-3-ol

25 El compuesto del título se preparó a partir del (3SR,
4SR)-1-bencil-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ol, con un
rendimiento cuantitativo, en forma de un aceite incoloro.

MS: $m/e = 206,2$ ($M+H^+$).

Ejemplo 15

(3S,4S) - ó (3R,4R)-1,4-dibencil-piperidin-3-ol

A una solución de 700 mg del éster (3S,4S)-1,4-dibencil-piperidin-3-ilico del ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propiónico o éster (3R,4R)-1,4-dibencil-piperidin-3-ilico del ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propiónico (1,4 mmoles), en 15 ml de etanol, se añadieron a t.a. 7 ml de NaOH 4N (28 mmoles). Después de 16 horas, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla 1:1 de agua y CH₂Cl₂, y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron con MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose 350 mg del producto (12,4 mmoles, 88%) en forma de un sólido de color amarillo.

MS: m/e = 281 (M), $[\alpha]_D^{20} = + 45,1$ (c = 1,11, cloroformo).

Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 15, se prepararon los compuestos del ejemplo 16 al ejemplo 18.

Ejemplo 16

(3R,4R) - ó (3S,4S)-1,4-dibencil-piperidin-3-ol

El compuesto del título se preparó a partir del éster (3R,4R)-1,4-dibencil-piperidin-3-ilico del ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propiónico o éster (3S,4S)-1,4-dibencil-piperidin-3-ilico del ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propiónico, con el 83% de rendimiento en forma de un sólido de color amarillo.

MS: m/e = 281 (M), $[\alpha]_D^{20} = + 44,8$ (c = 1,13, cloroformo).

Ejemplo 17

(3S,4S) - ó (3R,4R) -1-bencil-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ol

El título del compuesto se preparó a partir del éster
 (3S,4S)-1-bencil-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ílico del
 5 ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propiónico o és-
 ter (3R,4R)-1-bencil-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ílico
 del ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propiónico
 con el 98% de rendimiento en forma de un aceite de color
 amarillo.

10 MS: $m/e = 296,4$ ($M+H^+$), $[\alpha]_D^{20} = + 40,7$ ($c = 1,13$, clo-
 roformo).

Ejemplo 18

(3R,4R) - ó (3S,4S) -1-bencil-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ol

El título del compuesto se preparó a partir del éster
 15 (3R,4R)-1-bencil-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ílico del
 ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propiónico o és-
 ter (3S,4S)-1-bencil-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ílico
 del ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propiónico
 con el 92% de rendimiento en forma de un aceite incoloro.

20 MS: $m/e = 296,4$ ($M+H^+$), $[\alpha]_D^{20} = + 42,8$ ($c = 1,13$, clo-
 roformo).

Ejemplo 19

Ester (3S,4S)-1,4-dibencil-piperidin-3-ílico del ácido
(R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propiónico o éster
 25 (3R,4R)-1,4-dibencil-piperidin-3-ílico del ácido (R)-3,3,3-
trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propiónico.

A una solución de 1,50 g de (3SR,4SR)-1,4-diben-
 cil-piperidin-3-ol (53 mmoles) en 50 ml de CH_2Cl_2 , se aña-

dieron a 0°C 0,515 ml de piridina (506 mg, 64 mmoles), 912 mg de dimetilaminopiridina (74,6 mmoles) y 1,19 ml de cloruro de (S)-(+)-alfa-metoxi-alfa-trifluorometilfenilacetilo (1.62 g, 64 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a t.a., se descongeló mediante la adición de 50 ml de agua y se agitó durante 30 minutos. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con 50 ml de solución saturada de NaHCO₃. Las capas acuosas reunidas se extrajeron con CH₂Cl₂, y las fases orgánicas reunidas se secaron con MgSO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto en crudo se purificó mediante cromatografía sobre silica gel (CH₂Cl₂/hexano/NH₃ 50/50/1), obteniéndose 750 mg del producto (15,1 mmoles, 28%) en forma de un aceite de color amarillo.

MS: m/e = 498,2 (M+H⁺), $[\alpha]_D^{20} = + 106,0$ (c = 1,02, cloroformo).

Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 19, se prepararon los compuestos del ejemplo 20 al ejemplo 22.

Ejemplo 20

Ester (3R,4R)-1,4-dibencil-piperidin-3-ílico del ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propiónico o éster (3S,4S)-1,4-dibencil-piperidin-3-ílico del ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-propiónico.

El compuesto del título se preparó a partir del (3SR, 4SR)-1,4-dibencil-piperidin-3-ol y el cloruro de (S)-(+)-alfa-metoxi-alfa-trifluorometilfenilacetilo, con un 29% de rendimiento en forma de un aceite de color amarillo.

MS: m/e = 498,3 (M+H⁺), $[\alpha]_D^{20} = + 65,8$ (c = 0,89, cloroformo).

Ejemplo 21

Ester (3S,4S)-1-bencil-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-
ílico del ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-pro-
piónico o éster (3R,4R)-1-bencil-4-(4-metil-bencil)-piperi-
5 din-3-ílico del ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-
propiónico.

El compuesto del título se preparó a partir del (3SR,
4SR)-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ol y el cloruro de (S)-
(+)-alfa-metoxi-alfa-trifluorometilfenilacetilo, con un 33%
10 de rendimiento en forma de un aceite de color amarillo.

MS: $m/e = 512,3$ ($M+H^+$), $[\alpha]_D^{20} = + 102,0$ ($c = 0,98$,
cloroformo).

Ejemplo 22

Ester (3R,4R)-1-bencil-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-
15 ílico del ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-pro-
piónico o éster (3S,4S)-1-bencil-4-(4-metil-bencil)-piperi-
din-3-ílico del ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil-
propiónico.

El compuesto del título se preparó a partir del (3SR,
20 4SR)-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ol y el cloruro de (S)-
(+)-alfa-metoxi-alfa-trifluorometilfenilacetilo, con un 36%
de rendimiento en forma de un aceite de color amarillo.

MS: $m/e = 512,4$ ($M+H^+$), $[\alpha]_D^{20} = - 63,1$ ($c = 1,06$, cloroformo).

25

Ejemplo 23

(3SR,4SR)-1,4-dibencil-piperidin-3-ol

A una solución de 9,0 g de (SR)-1,4-dibencil-piperi-
din-3-ona (32 mmoles) en 200 ml de THF anhidro, se añadie-

ron a -78°C gota a gota, 48 ml de K-selectride® (1 N en THF, 48 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -70°C y a continuación se calentó a t.a. La reacción se interrumpió mediante la adición de 100 ml de solución de NaHCO_3 y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y sal muera (100 ml). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el producto en crudo. La purificación mediante cromatografía (acetato de etilo/hexano 1/2 a 2/1) proporcionó 6,5 g del producto (23 mmoles, 72%) en forma de un aceite de color amarillo.

MS: $m/e = 281$ (M).

Siguiendo el procedimiento general del ejemplo 23, se preparó el compuesto del ejemplo 24.

Ejemplo 24

(3SR,4SR)-1-bencil-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ol

El compuesto del título se preparó a partir del (SR)-1-bencil-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ona con un rendimiento del 82% en forma de un aceite de color naranja.

MS: $m/e = 296,4$ ($M+H^+$).

Ejemplo 25

(RS)-1,4-dibencil-piperidin-3-ona

A una solución de 13,5 g del éster etílico del ácido (SR)-1,4-dibencil-3-oxo-piperidin-4-carboxílico (38,4 mmoles) en 20 ml de etanol, se añadieron 47,5 ml de HCl (37%) y la solución de color amarillo se calentó a reflujo durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se

añadió NaOH hasta alcanzar un pH 8. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se
5 filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose 9,8 g del producto (35 mmoles, 91%) en forma de un aceite de color pardo.

MS : m/e = 279 (M).

Siguiendo el procedimiento general para el ejemplo 25
10 se preparó el compuesto del ejemplo 26:

Ejemplo 26

(SR)-1-bencil-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ona

El compuesto del título se preparó a partir del éster etílico del ácido (SR)-1-bencil-4-(4-metil-bencil)-3-oxo-
15 piperidin-4-carboxílico, con el 77% de rendimiento en forma de un aceite de color pardo.

MS : m/e = 294 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 27

Ester etílico del ácido (SR)-1,4-dibencil-3-oxo-piperidin-4-carboxílico

20

A una suspensión de 30,9 g de NaH (55%, 772 mmoles) en 1000 ml de DMF, se añadió en atmósfera de argón, en varias porciones, 115 g de hidrocloruro de (SR)-N-bencil-3-oxo-4-piperidin-carboxilato de etilo (386 mmoles, adquiri-
25 ble comercialmente) a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a t.a. y se añadió una solución de 45,9 ml de bromuro de bencilo (66,0 g, 386 mmoles) en 200 ml de DMF, a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 ho-

ras a t.a. y se añadieron 200 ml de solución saturada de NaHCO_3 a 0-10°C. Esta mezcla de reacción se redujo a 500 ml y se añadieron 1000 ml de agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con 1000 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó con MgSO_4 , se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía con sílica gel (acetato de etilo/hexano 1/8, a continuación 1/4) obteniéndose 101 g del producto (290 mmoles, 75%) en forma de un aceite de color pardo.

MS : m/e = 352,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Siguiendo el procedimiento general para el ejemplo 27, se preparó el compuesto del ejemplo 28.

15 Ejemplo 28

Ester etílico del ácido (SR)-1-bencil-4-(4-metil-bencil)-3-oxo-piperidin-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del hidrocloruro de (SR)-N-bencil-3-oxo-4-piperidin-carboxilato y el bromuro de 4-metil-bencilo con un 73% de rendimiento en forma de un aceite de color pardo.

MS : m/e = 366,4 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 29

4-(2-cloro-etansulfonil)-fenol

25 A una solución de 4,6 g de 4-(2-cloro-etilsulfanil)-fenol (24,4 mmoles) en 100 ml de MeOH, se añadieron a t.a. 225 g de Oxone® (36,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a t.a. se filtró y el sólido se lavó

con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida, se disolvió en acetato de etilo y se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas reunidas se extrajeron dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron con MgSO_4 , y
5 el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre silica gel (acetato de etilo/hexano 1/3) obteniéndose 4,6 g del producto (20,9, 86%) en forma de un sólido de color blanco.

MS : m/e = 220 (M).

10

Ejemplo 30

4-(2-cloro-etilsulfanil)-fenol

A una solución de 5,0 g de 4-(2-hidroxietilsulfanil)-fenol (29 mmoles) en 100 ml de CH_2Cl_2 , se añadieron a 0°C 2,6 ml de piridina (32,3 mmoles) y 2,34 ml de SOCl_2 (32,3 mmoles)
15 disueltos en 10 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a t.a. y a continuación se interrumpió mediante la adición de agua. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con solución saturada de NaHCO_3 . Las fases acuosas reunidas se extrajeron con CH_2Cl_2 dos veces y las capas orgánicas reunidas se secaron con MgSO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose 4,6 g de producto (24,3
20 mmoles, 83%) en forma de un aceite de color amarillo.

MS : m/e = 188 (M).

Ejemplo 31

25

4-(2-hidroxietilsulfanil)-fenol

A una solución de 10,9 g de 4-hidroxitiofenol (87 mmoles) en 200 ml de MeOH, se añadió a 0-5°C 87 ml de NaOH 1N (87 mmoles). Después de agitar la mezcla de reacción du-

rante 10 minutos, se añadieron 6,1 ml de bromoetanol (86 mmoles) disueltos en 100 ml de MeOH. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a t.a. y el metanol se eliminó parcialmente a presión reducida. El residuo se vertió sobre una mezcla 1:1 de acetato de etilo y solución saturada de NaHCO₃ y la fase orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre silica gel (acetato de etilo/hexano 3/2 a 2/1) obteniéndose 13,4 g de producto (78,7 mmoles), 91%), en forma de un sólido de color blanco.

MS : m/e = 170 (M) .

EJEMPLO A

Formulación para comprimidos (granulación en húmedo)

15	Ingredientes	mg/comprimido			
	1. Compuesto activo	5	25	100	500
	2. Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
	3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4. Celulosa microcristalina	30	30	30	150
20	5. Estearato de magnesio	1	1	1	1
	TOTAL	167	167	167	831

Procedimiento de elaboración:

1. Mezclar los items 1,2,3 y 4 y granular con agua purificada.
- 25 2. Secar el granulado a 50°C
3. Pasar el granulado a través de un equipo de molienda adecuado.
4. Añadir el item 5 y mezclar durante tres minutos; com-

primir en una prensa adecuada.

Formulación para cápsulas

Ingredientes		mg/cápsula			
1.	Compuesto activo	5	25	100	500
5	2. Lactosa hidratada	159	123	148	---
	3. Almidón de maíz	25	35	40	70
	4. Talco	10	15	10	25
	5. Estearato de magnesio	1	2	2	5
	TOTAL	200	200	300	600

10 Procedimiento de elaboración:

1. Mezclar los items 1,2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos
2. Añadir los items 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Introducir en cápsulas apropiadas

15 Formulación para comprimidos (granulación en húmedo)

Ingredientes		mg/comprimido			
1.	Compuesto activo	5	25	100	500
	2. Lactosa anhidra	125	105	30	150
	3. Sta-Rx 1500	6	6	6	30
20	4. Celulosa microcristalina	30	30	30	150
	5. Estearato de magnesio	1	2	2	5
	TOTAL	167	167	167	835

Procedimiento de elaboración:

1. Mezclar los items 1,2,3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar el granulado a 50°C.
3. Pasar el granulado a través de un equipo de molienda adecuado.

- 4. Añadir el item. 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

5

10

15

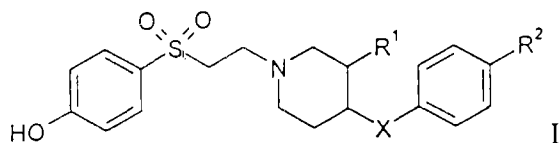
20

25

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general:

5



en donde,

R¹ significa hidrógeno o hidroxilo;

R² significa hidrógeno o metilo; y

10 X significa -O- ó -CH₂-;

y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es el:

15 4[-2-(4-bencil-piperidin-1-il)-etansulfonil]-fenol,

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es el:

4[-2-(4-p-toliloxi-piperidin-1-il)-etansulfonil]-fenol,

- 20 4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es el:

(-)-(3R,4R)- ó (3S,4S)-4-bencil-1-[2-(4-hidroxibencenosulfonil)-etil]-piperidin-3-ol

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es el:

25 (+)-(3S,4S)- ó (3R,4R)-4-bencil-1-[2-(4-hidroxibencenosulfonil)-etil]-piperidin-3-ol

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la rei-

vindicación 1, el cual es el:

(3RS,4RS)-4-bencil-1-[2-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-etil]-piperidin-3-ol,

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es el:

(-)-(3R,4R)- ó (3S,4S)-1-[2-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-etil]-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ol,

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es el:

10 (+)-(3R,4R)- ó (3S,4S)-1-[2-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-etil]-4-(4-metil-bencil)-piperidin-3-ol.

9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es el:

15 (3RS,4RS)-1-[2-(4-hidroxi-bencenosulfonil)-etil]-4-(4-metil-bencil)-piperidin-ol

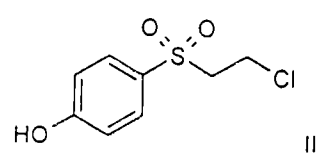
10. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-9 y excipientes farmacéuticamente inertes [para el tratamiento de enfermedades.]

11. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 10, [para el tratamiento de enfermedades que incluyen las formas agudas de neurodegeneración causadas p. ej., por una apoplejía o un trauma cerebral; formas crónicas de neurodegeneración tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington o ALS (esclerosis lateral amiotrófica); neurodegeneración asociada con infecciones bacterianas o víricas, y enfermedades tales como la esquizofrenia, ansiedad, depresión y dolor crónico/agudo.]

12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I como se ha definido en la reivindicación 1, el cual procedimiento comprende:

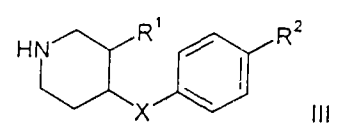
a) reacción de un compuesto de fórmula

5



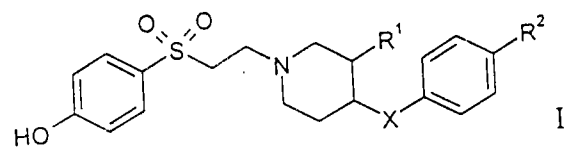
con un compuesto de fórmula

10



para obtener un compuesto de fórmula

15



en donde los substituyentes se han descrito en la reivindicación 1, y si se desea,

b) conversión del compuesto de fórmula I obtenido, en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable,
c) y si se desea,

20

conversión de una mezcla racémica en sus componentes enantioméricos, obteniendo así compuestos ópticamente puros.

25

13. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-9, siempre que esté preparado mediante un procedimiento como se ha reivindicado en la reivindicación 12, ó mediante un método equivalente.

← un método equivalente. ?

* los folios 42 y 43 son tarjetas * 2020125
* agosto 15/2002*

Se retiró folio 41 correspondiente al extracto
para publicación

202041
19 marzo/02

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- | | | |
|---|----|-----|
| • Nombre e identificación del Solicitante | 1 | [✓] |
| • Nombre e identificación del Inventor | 1 | [✓] |
| • Título o nombre de la Invención | 1 | [✓] |
| • Descripción | 6 | [✓] |
| • Reivindicaciones | 38 | [✓] |
| • Resumen | 5 | [✓] |
| • Comprobante de Pago | 2 | [✓] |

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- | | |
|--|-----|
| • Nombre e identificación del peticionario | [] |
| • Nombre e identificación del inventor o diseñador | [] |
| • Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse | [] |
| • Representación gráfica | [] |
| • Comprobante de pago | [] |

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha 03/01/2021
Recepcionada en el Departamento de Industria y Comercio
Bogotá, D.C. - Colombia

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-42340

Fecha: 8 de Junio del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 22 de junio de 1994,
del folio 76.618 al folio 76.623 del
libro de Protocolo NO 259, obra el poder
NO 15.256 conferido por F. HOFFMANN LA
ROCHE A.G.

domiciliado(a) en Basilea - Suiza

Por el Señor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO
LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI

Revisado

1000-06-08
 430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-42340

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

- | | | |
|--|--|---|
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y el Decreto 298 del 17 de febrero de 1999). |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI ☐ | NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

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

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

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

Santafé de Bogotá, D.C., 8 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
 202022

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación nº 00042340

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1374

IPC:A61K 31/18, 31/445

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

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

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

Santa Fe de Bogotá, D.C., 15 de agosto de 2000.

202012

1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 1374

EXPEDIENTE N° 00042340

IPC: A61K31/18, 31/445

- ✓ La reivindicación 13 no es clara en la parte donde dice "... mediante un método equivalente" no se sabe que se quiere significar con esos términos, porque son ambiguos y relativos.
- ✓ Se debe adjuntar los artes finales de la estructura química principal.

Santa Fe de Bogotá DC, 20 de enero de 2000

202012

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-42340

AUTO 2036

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al Doctor JOSE ANTONIO LLOREDA, como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

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

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

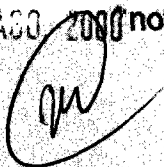
22 AGO 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 4 AGO 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.



VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA