

AG

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, Colombia, S.A.
Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax: (571) 6161889

2429/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 01.010.168
Solicitud de Patente en nombre de
NOVARTIS AG

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 01010168 00000002 Folios: 73
Fecha (RUB): 2001-04-04 15:43:51
tramite : 002 PATENTES 0 1 REGISTRAR 329 CUMPLIMEN
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 A No. 94-76 Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG, solicitante de la patente de la referencia, anexo al presente memorial el siguiente documento:

Copia certificada de la solicitud de Patente Número 0003111.2 presentada en Gran Bretaña el día 10 de febrero de 2000, con la debida traducción de lo pertinente, incluyendo el capítulo reivindicatorio.

A este mismo respecto, debe tenerse en cuenta que en la segunda página de la copia en mención la Oficina de Patentes correspondiente certificó la fecha de presentación de esas solicitudes, cumpliéndose de esta forma todos y cada uno de los requisitos establecidos en el inciso segundo del artículo 10 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376



2479



INVESTOR IN PEOPLE

64

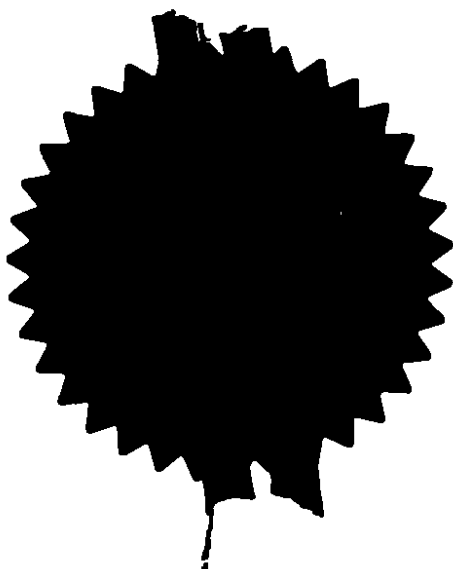
The Patent Office
Concept House
Cardiff Road
Newport
South Wales
NP10 8QQ

I, the undersigned, being an officer duly authorised in accordance with Section 74(1) and (4) of the Deregulation & Contracting Out Act 1994, to sign and issue certificates on behalf of the Comptroller-General, hereby certify that annexed hereto is a true copy of the documents as originally filed in connection with the patent application identified therein.

In accordance with the Patents (Companies Re-registration) Rules 1982, if a company named in this certificate and any accompanying documents has re-registered under the Companies Act 1980 with the same name as that with which it was registered immediately before re-registration save for the substitution as, or inclusion as, the last part of the name of the words "public limited company" or their equivalents in Welsh, references to the name of the company in this certificate and any accompanying documents shall be treated as references to the name with which it is so re-registered.

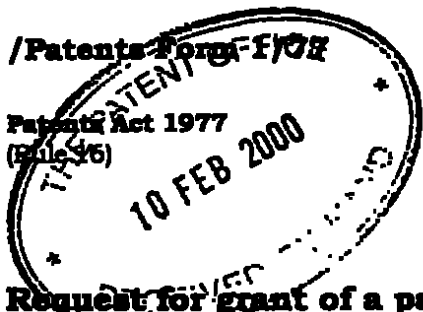
In accordance with the rules, the words "public limited company" may be replaced by p.l.c., plc, P.L.C. or PLC.

Re-registration under the Companies Act does not constitute a new legal entity but merely subjects the company to certain additional company law rules.



Signed 
Dated 26 January 2001

An Executive Agency of the Department of Trade and Industry



The
**Patent
Office**

1/777
1277800 E512780-1 D0052
P4/7700 0.00-0003111.2

Request for grant of a patent

(See the notes on the back of this form. You can also get an explanatory leaflet from the Patent Office to help you fill in this form)

The Patent Office
Cardiff Road
Newport
Gwent NP9 1RH

1. Your reference **4-31320P1**

2. Patent application number
(The Patent Office will fill in this part) **0003111.2**

3. Full name, address and postcode of the
or of each applicant
(underline all surnames)
**NOVARTIS AG
SCHWARZWALDALLEE 215
4058 BASEL
SWITZERLAND**

Patent ADP number (if you know it)

If the applicant is a corporate body,
give the country/state of its
incorporation

SWITZERLAND

7125487002

4. Title of invention **ORGANIC COMPOUNDS**

5. Name of your agent (if you have one)

"Address for service" in the United
Kingdom to which all correspondence
should be sent
(including the postcode)

**B.A. YORKE & CO.
CHARTERED PATENT AGENTS
COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD
ISLEWORTH
MIDDLESEX TW7 6NH**

Patents ADP number (if you know it)

1800001

6. If you are declaring priority from one
or more earlier patent applications,
give
the country and the date of filing of
the or of each of these earlier
applications and (if you know it) the or
each application number

Country

Priority application
number
(if you know it)

Date of filing
(day/month/year
)

7. If this application is divided or
otherwise derived from an earlier UK
application, give the number and the
filing date of the earlier application

Number of earlier
application

Date of filing
(day/month/year)

8. Is a statement of inventorship and of
right to grant of a patent required in
support of this request? (Answer 'Yes' if:

Yes

- a) any applicant named in part 3 is not an
inventor, or
- b) there is an inventor who is not named as
an applicant, or
- c) any named applicant is a corporate
body.

(see note (d))

3

Patents Form 1/77

9. Enter the number of sheets for any of the following items you are filing with this form. Do not count copies of the same document

Continuation sheets of this form

Description 26

Claim(s) 3

Abstract

Drawing(s)

-
10. If you are also filing any of the following, state how many against each item.

Priority documents

Translations of priority documents

Statement of inventorship and right to grant of a patent (Patents Form 7/77)

Request for preliminary examination and search (Patents Form 9/77) ONE

Request for substantive examination (Patents Form 10/77)

Any other documents (please specify)

11.

I/We request the grant of a patent on the basis of this application

Signature

Date

B. A. Yorke & Co.

B.A. Yorke & Co.

10.02.00

-
12. Name and daytime telephone number of person to contact in the United Kingdom

Mrs. E. Cheetham
020 8560 5847

Warning

After an application for a patent has been filed, the Comptroller of the Patent Office will consider whether publication or communication of the invention should be prohibited or restricted under Section 22 of the Patents Act 1977. You will be informed if it is necessary to prohibit or restrict your invention in this way. Furthermore, if you live in the United Kingdom, Section 23 of the Patents Act 1977 stops you from applying for a patent abroad without first getting written permission from the Patent Office unless an application has been filed at least 6 weeks beforehand in the United Kingdom for a patent for the same invention and either no direction prohibiting publication or communication has been given, or any such direction has been revoked.

Notes

- a) If you need help to fill in this form or you have any questions, please contact the Patent Office on 0645 500505.
- b) Write your answers in capital letters using black ink or you may type them.
- c) If there is not enough space for all the relevant details on any part of this form, please continue on a separate sheet of paper and write "see continuation sheet" in the relevant part(s). Any continuation sheet should be attached to this form.
- d) Once you have filled in the form you must remember to sign and date it.
- e) For details of the fee and ways to pay please contact the Patent Office.

Patents Form 1/77

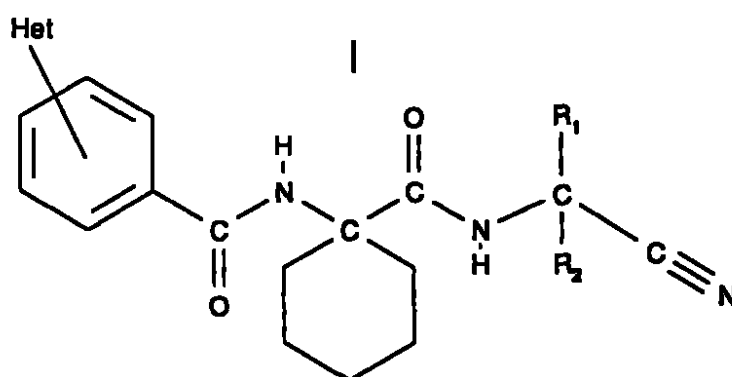
ORGANIC COMPOUNDS

This invention relates to inhibitors of cysteine proteases, in particular to dipeptide nitrile cathepsin K inhibitors and to their pharmaceutical use for the treatment or prophylaxis of diseases or medical conditions in which cathepsin K is implicated.

Cathepsin K is a member of the family of lysosomal cysteine cathepsin enzymes, e.g. cathepsins B, K, L and S, which are implicated in various disorders including inflammation, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis, tumors (especially tumor invasion and tumor metastasis), coronary disease, atherosclerosis (including atherosclerotic plaque rupture and destabilization), autoimmune diseases, respiratory diseases, infectious diseases and immunologically mediated diseases (including transplant rejection).

Our copending International patent application WO 99/24460 describes dipeptide nitriles which are inhibitors of cysteine cathepsins and their use for treatment of cysteine cathepsin dependent diseases or medical conditions. New dipeptide nitrile compounds have now been made which are inhibitors of cathepsin K, and which have desirable properties for pharmaceutical applications.

Accordingly the present invention provides a compound of formula 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof



In which

R_1 and R_2 are independently H or C_1 - C_7 lower alkyl, or R_1 and R_2 together with the carbon atom to which they are attached form a C_3 - C_8 cycloalkyl ring, and

Het is an optionally substituted nitrogen-containing heterocyclic substituent, provided that Het is not 4-pyrrol-1-yl.

The Het substituent may be at the 2- or 3-position of the phenyl ring, though is preferably at the 4-position.

In the present description "nitrogen-containing heterocycle" signifies a heterocyclic ring system containing at least one nitrogen atom, from 2 to 10, preferably from 3 to 7, most preferably 4 or 5, carbon atoms and optionally one or more additional heteroatoms selected from O, S or preferably N.

Het may comprise an unsaturated, e.g. an aromatic, nitrogen-containing heterocycle; though preferably comprises a saturated nitrogen-containing heterocycle. Particularly preferred saturated nitrogen-containing heterocycles are piperazinyl, preferably piperazin-1-yl, or piperidinyl, preferably piperidin-4-yl.

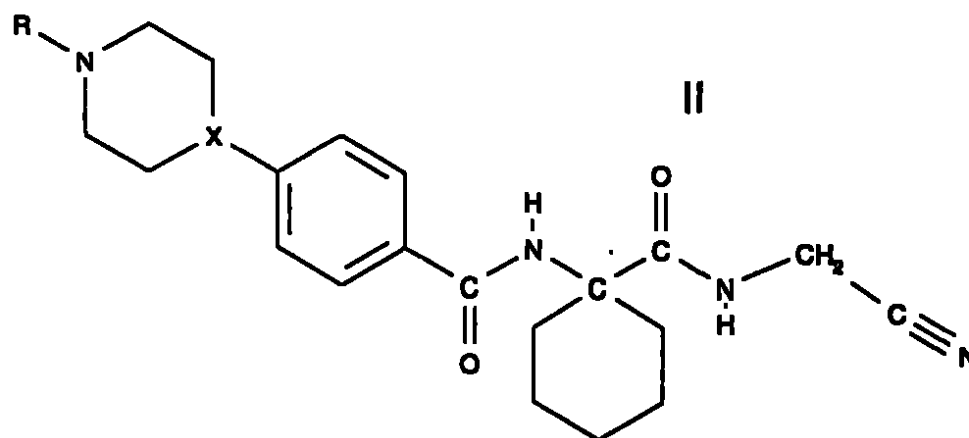
Het may be substituted by one or more substituents, e.g. by up to 5 substituents independently selected from halogen, hydroxy, amino, nitro, optionally substituted C_{1-4} alkyl (e.g. alkyl substituted by hydroxy, alkyloxy, amino, optionally substituted alkylamino, optionally substituted dialkylamino, aryl or heterocyclyl), C_{1-4} alkoxy.

Preferably Het is substituted at a nitrogen atom, most preferably mono-substituted at a nitrogen atom.

Preferred substituents for Het are C_1 - C_7 lower alkyl, C_1 - C_7 lower alkoxy- C_1 - C_7 lower alkyl, C_3 - C_{10} aryl- C_1 - C_7 lower alkyl, or C_3 - C_8 cycloalkyl.

R_1 and R_2 as C_1 - C_7 lower alkyl are preferably the same, e.g. methyl, or R_1 and R_2 together with the carbon atom to which they are attached preferably form a C_3 - C_8 cycloalkyl ring, e.g. a cyclopropyl ring. Most preferably both R_1 and R_2 are H.

Thus in particularly preferred embodiments the invention provides a compound of formula II, or a pharmaceutically acceptable salt thereof



wherein X is CH or N, and

R is C₁-C₇lower alkyl, C₁-C₇lower alkoxy-C₁-C₇lower alkyl, C₃-C₁₀aryl-C₁-C₇lower alkyl, or C₃-C₈cycloalkyl.

Thus particular examples of R as C₁-C₇lower alkyl are methyl, ethyl, n-propyl, or i-propyl.

A particular example of R as C₁-C₇lower alkoxy-C₁-C₇lower alkyl is methoxyethyl.

A particular example of R as C₃-C₁₀aryl-C₁-C₇lower alkyl is benzyl.

A particular example of R as C₃-C₈cycloalkyl is cyclopentyl.

Examples of particular compounds of formula II are:

N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamide;

N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-benzamide;

N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-[4-(1-propyl)-piperazin-1-yl]-benzamide;

N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-benzamide;

N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-benzamide;

N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-benzamide;

N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(1-propyl-piperidin-4-yl)-benzamide;

N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-[1-(2-methoxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-benzamide;

N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-benzamide;

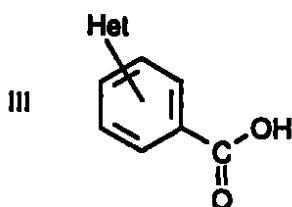
N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(1-cyclopentyl-piperidin-4-yl)-benzamide, and

N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide.

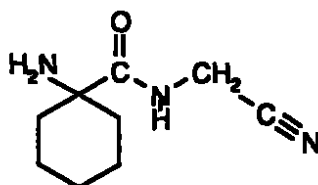
Compounds of formula I and II and the specific compounds above are hereinafter referred to as Compounds of the Invention.

Compounds of the Invention may be prepared by coupling the corresponding Het substituted benzoic acid derivative with 1-amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl amide. For example, the benzoic acid derivative, preferably in the form of its hydrochloride, is mixed with 1-amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl amide, e.g. in the presence of HOBT, WSCD and triethylamine, in solution, e.g. in DMF, and stirred, e.g. overnight at room temperature. The product may be recovered, for instance, by evaporation of the solvent, followed by washing with aqueous sodium carbonate solution, preferably under mildly basic conditions, followed by solvent extraction, e.g. with ethyl acetate, drying of the extract, e.g. over sodium sulfate, evaporation of the solvent and filtration.

Thus in a further aspect the invention provides a process for the preparation of a compound of formula I which comprises coupling the corresponding Het substituted benzoic acid derivative of formula III



With 1-amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide.



1-Amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide may be prepared by coupling 1-amino-cyclohexane carboxylic acid, typically in appropriate amino protected form, e.g. FMOC-1-amino-cyclohexane carboxylic acid, with 2-aminoacetonitrile. For example, FMOC-1-amino-cyclohexane carboxylic acid, e.g. with HOBT and WSCD, is added to a solution of 2-aminoacetonitrile and triethylamine in

DMF and the mixture stirred at 25°C overnight. 1-Amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide may be recovered as described in the Examples. Fmoc-1-amino-cyclohexane carboxylic acid may be prepared as described in the Examples.

Compounds of the invention are either obtained in the free form, or as a salt thereof if salt forming groups are present.

Compounds of the Invention having basic groups can be converted into acid addition salts, especially pharmaceutically acceptable salts. These are formed, for example, with inorganic acids, such as mineral acids, for example sulfuric acid, a phosphoric or hydrohalic acid, or with organic carboxylic acids, such as (C₁-C₄)alkanecarboxylic acids which, for example, are unsubstituted or substituted by halogen, for example acetic acid, such as saturated or unsaturated dicarboxylic acids, for example oxalic, succinic, maleic or fumaric acid, such as hydroxycarboxylic acids, for example glycolic, lactic, malic, tartaric or citric acid, such as amino acids, for example aspartic or glutamic acid, or with organic sulfonic acids, such as (C₁-C₄)-alkylsulfonic acids (for example methanesulfonic acid) or arylsulfonic acids which are unsubstituted or substituted (for example by halogen). Preferred are salts formed with hydrochloric acid, methanesulfonic acid and maleic acid.

In view of the close relationship between the free compounds and the compounds in the form of their salts, whenever a compound is referred to in this context, a corresponding salt is also intended, provided such is possible or appropriate under the circumstances.

The compounds, including their salts, can also be obtained in the form of their hydrates, or include other solvents used for their crystallization.

The compounds of the invention exhibit valuable pharmacological properties in mammals and are particularly useful as inhibitors of cathepsin K.

The cathepsin K inhibitory effects of the compound of the invention can be demonstrated in vitro by measuring the inhibition of e.g. recombinant human cathepsin K.

The in vitro assay is carried out as follows:

For cathepsin K:

The assay is performed in 96 well microtiter plates at ambient temperature using recombinant human cathepsin K. Inhibition of cathepsin K is assayed at a constant enzyme (0.16 nM) and substrate concentration (54 mM Z-Phe-Arg-AMCA - Peptide Institute Inc. Osaka, Japan) in 100 mM sodium phosphate buffer, pH 7.0, containing 2 mM dithiothreitol, 20 mM Tween 80 and 1 mM EDTA. Cathepsin K is preincubated with the inhibitors for 30 min, and the reaction is initiated by the addition of substrate. After 30 min incubation the reaction is stopped by the addition of E-64 (2 mM), and fluorescence intensity is read on a multi-well plate reader at excitation and emission wavelengths of 360 and 460 nm, respectively. Compounds of the Invention typically have K_{is} for human cathepsin K of less than about 50nM, preferably of about 5nM or less, e.g. about 1nM.

In view of their activity as inhibitors of cathepsin K, Compounds of the Invention are particularly useful in mammals as agents for treatment and prophylaxis of diseases and medical conditions involving elevated levels of cathepsin K. Such diseases include diseases involving infection by organisms such as *pneumocystis carinii*, *trypanosoma cruzi*, *trypanosoma brucei*, *crithidia fusiculata*, as well as parasitic diseases such as schistosomiasis and malaria, tumours (tumour invasion and tumour metastasis), and other diseases such as metachromatic leukodystrophy, muscular dystrophy, amyotrophy and similar diseases.

Cathepsin K, has been implicated in diseases of excessive bone loss, and thus the Compounds of the Invention may be used for treatment and prophylaxis of such diseases, including osteoporosis, gingival diseases such as gingivitis and periodontitis, Paget's disease, hypercalcemia of malignancy, e.g. tumour-induced hypercalcemia and metabolic bone disease. Also the Compounds of the Invention may be use for treatment or prophylaxis of diseases of excessive cartilage or matrix degradation, including osteoarthritis and rheumatoid arthritis as well as certain neoplastic diseases involving expression of high levels of proteolytic enzymes and matrix degradation.

Compounds of the Invention, are also indicated for preventing or treating coronary disease, atherosclerosis (including atherosclerotic plaque rupture and destabilization), autoimmune diseases, respiratory diseases and immunologically mediated diseases (including transplant rejection).

Compounds of the Invention are particularly indicated for preventing or treating osteoporosis of various genesis (e.g. juvenile, menopausal, post-menopausal, post-traumatic, caused by old age or by cortico-steroid therapy or inactivity).

Beneficial effects are evaluated in in vitro and in vivo pharmacological tests generally known in the art, and as illustrated herein.

The above cited properties are demonstrable in in vitro and in vivo tests, using advantageously mammals, e.g. rats, mice, dogs, rabbits, monkeys or isolated organs and tissues, as well as mammalian enzyme preparations, either natural or prepared by e.g. recombinant technology. Compounds of the Invention can be applied in vitro in the form of solutions, e.g. preferably aqueous solutions or suspensions, and in vivo either enterally or parenterally, advantageously orally, e.g. as a suspension or in aqueous solution, or as a solid capsule formulation. The dosage in vitro may range between about 10^{-5} molar and 10^{-9} molar concentrations. The dosage in vivo may range, depending on the route of administration, between about 0.1 and 100 mg/kg.

In accordance with the present invention it has been found that Compounds of the Invention, have good bioavailability, in particular good oral bioavailability. Thus, for example selected compounds of the Invention have absolute oral bioavailabilities of 50% or greater e.g. about 80% or more.

The antiarthritic efficacy of the Compounds of the Invention for the treatment of rheumatoid arthritis can be determined using models such as or similar to the rat model of adjuvant arthritis, as described previously (R.E. Esser, et. al. J. Rheumatology. 1993, 20, 1176.)

The efficacy of the compounds of the invention for the treatment of osteoarthritis can be determined using models such as or similar to the rabbit partial lateral meniscectomy model, as described previously (Colombo et al. Arth. Rheum. 1993 26, 875-886). The efficacy of the compounds in the model can be quantified using histological scoring methods, as described previously (O'Byrne et al. Inflamm Res 1995, 44, S117-S118).

The efficacy of the compounds of the invention for the treatment of osteoporosis can be determined using an animal model such as the ovariectomised rat or other similar species, e.g. rabbit or monkey, in which test compounds are

administered to the animal and the presence of markers of bone resorption are measured in urine or serum (e.g. as described in Osteoporos Int (1997) 7:539-543).

Accordingly in further aspects the invention provides:

A Compound of the Invention for use as a pharmaceutical;
a pharmaceutical composition comprising a Compound of the Invention as an active ingredient;
a method of treating a patient suffering from or susceptible to a disease or medical condition in which cathepsin K is implicated, comprising administering an effective amount of a Compound of the Invention to the patient, and
the use of a Compound of the Invention for the preparation of a medicament for therapeutic or prophylactic treatment of a disease or medical condition in which cathepsin K is implicated.

The present invention relates to methods of using Compounds of the Invention and their pharmaceutically acceptable salts, or pharmaceutical compositions thereof, in mammals for inhibiting cathepsin K, and for the treatment of cathepsin K dependent conditions, such as the cathepsin K dependent conditions, described herein, e.g. inflammation, osteoporosis, rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

Particularly the present invention relates to a method of selectively inhibiting cathepsin K activity in a mammal which comprises administering to a mammal in need thereof an effective cathepsin K inhibiting amount of a Compound of the Invention.

More specifically such relates to a method of treating osteoporosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and inflammation (and other diseases as identified above) in mammals comprises administering to a mammal in need thereof a correspondingly effective amount of a Compound of the Invention.

The following examples are intended to illustrate the invention and are not to be construed as being limitations thereon. Temperatures are given in degrees Centigrade. If not mentioned otherwise, all evaporations are performed under reduced pressure, preferably between about 15 and 100 mm Hg (= 20-133 mbar). The structure of final products, intermediates and starting materials is confirmed by standard analytical methods, e.g. microanalysis and spectroscopic characteristics (e.g. MS, IR, NMR). Abbreviations used are those conventional in the art.

EXAMPLES**Synthesis of 1-Amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide****A. FMOC-1-aminocyclohexane carboxylic acid**

The title compound is prepared from 1-cyclohexane carboxylic acid (700mmol), FMOC-chloride (770mmol), Diisopropyl-ethylamine (770mmol) and 770ml NaOH 1N in 950 ml dioxane by conventional methods. Mp. 180-182°C; Rf=0.21 (CH₂Cl₂/MeOH=95:5)

B. FMOC-1-amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide

2-Aminoacetonitril hydrochloride (564mmol) and triethylamine (564mmol) are dissolved in DMF (1700ml). FMOC-1-aminocyclohexane carboxylic acid (564mmol), HOBt (564mmol) and WSCD (564mmol) are added and the mixture is stirred at 25°C overnight. After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in a mixture of water and sodium carbonate (to ensure slightly basic conditions) and extracted three times with ethyl acetate. The extract is washed with water, 10% citric acid, brine, sodium bicarbonate, brine and dried over magnesium sulfate and evaporated. The residue is suspended in diethylether and the solid filtered off and dried (vacuum). A white powder with mp. 167-169°C, Rf=0.27 (n-hexane:ethyl acetate=1:1) is obtained.

C. 1-Amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide

FMOC-1-amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide (248mmol) is dissolved in DMF (200ml), piperidine (248mmol) is added and the mixture is stirred at RT for 2 hours. The reaction mixture is poured into water (3000ml) and stirred for 30 minutes. The suspension is filtered and the filtrate is acidified with HCl 4N and then extracted with ethyl acetate. NaOH 1N is added to make the water phase basic and the mixture is extracted three times with ethyl acetate. The organic fractions are dried over sodium sulfate and the solvent is evaporated. The residue is dried (vacuum) to yield a pale yellow oil. Rf=0.26 (CH₂Cl₂/MeOH=95:5).

¹H-NMR (d₆-DMSO): 1.05-1.80 (m, 10 H); 4.0 (br. s, 2H); NH very broad signal.

Example 1: Synthesis of N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamide

A. 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoic acid methyl ester

4-Fluorobenzoic acid methyl ester (34mmol), 1-methyl-piperazine (75mmol) and potassium carbonate (34mmol) are suspended in acetonitrile (30ml) and stirred under reflux for three days. After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in water and extracted three times with ethyl acetate. The extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is purified by flash chromatography on silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH =95:5) as mobile phase. The product containing fractions are combined and evaporated. The residue is suspended in diethylether/pentane and the solid filtered off and dried (vacuum). A pale yellow powder with mp. 117-119°C, R_f=0.20 (CH₂Cl₂/MeOH=95:5) is obtained.

B. 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoic acid hydrochlorid

4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-benzoic acid methyl ester (8.5mmol) is dissolved in 4N HCl (15ml) and heated under reflux for 8 hours. The mixture is cooled in an ice bath to 0-4°C, diluted with 5 ml acetone and the solid material formed is filtered off, washed with acetone and dried (vacuum). A white powder with mp. >270°C, R_f=0.11 (CH₂Cl₂/MeOH=9:1) is obtained.

C. N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamide

1-Amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide (1.38mmol) 4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzoic acid hydrochloride (1.38mmol), HOBT (1.38mmol), WSCD (1.38mmol) and triethylamine (1.38mmol) are dissolved in DMF (5ml) and stirred

overnight at rt. After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in a mixture of water and sodium carbonate (to ensure slightly basic conditions) and extracted three times with ethyl acetate. The combined extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is suspended in diethylether and the solid filtered off and dried (vacuum). A pale powder with mp. 218-220°C, Rf=0.19 (CH₂Cl₂/MeOH=9:1) is obtained.

¹H-NMR (d₆-DMSO): 1.15-1.35 (m, 1H); 1.4-1.6 (m, 5H); 1.65-1.8 (m, 2H); 2.05-2.15 (m, 2H); 2.2 (s, 3H); 2.4 (m, 4H); 3.2 (m, 4H); 4.0 (d, 2H), 6.95 (d, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.75 (d, 2H), 8.15 (m, 1H).

Example 2: Synthesis of N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-benzamide

A. 4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-benzoic acid methyl ester

4-Fluorobenzoic acid methyl ester (53mmol), 1-ethyl-piperazine (44mmol) and potassium carbonate (44mmol) are suspended in dimethyl-acetamide (50ml) and stirred under reflux overnight. After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in water and extracted three times with ethyl acetate. The extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is suspended in diethylether/pentane and the solid filtered off and dried (vacuum). A brownish powder with mp. 102-104°C, Rf=0.22 (CH₂Cl₂/MeOH=95:5) is obtained.

B. 4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-benzoic acid hydrochlorid

4-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-benzoic acid methyl ester (15mmol) is dissolved in 4N HCl (35ml) and heated under reflux for 8 hours. The mixture is cooled in an ice bath to 0-4°C and the solid material formed is filtered off, washed with acetone and dried (vacuum). A grey powder with mp. >270°C, Rf=0.08 (CH₂Cl₂/MeOH=9:1) is obtained.

C. N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-benzamide

1-Amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide (0.9mmol) 4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-benzoic acid hydrochloride (0.9mmol), HOBT (0.9mmol), WSCD (0.9mmol) and triethylamine (0.9mmol) are dissolved in DMF (5ml) and stirred overnight at rt. After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in a mixture of water and sodium carbonate (to ensure slightly basic conditions) and extracted three times with ethyl acetate. The combined extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is purified by flash chromatography on silica gel with CH₂Cl₂/MeOH (with 3N NH₃) =93:7 as mobile phase. The product containing fractions are combined and evaporated. The residue is suspended in diethylether and the solid filtered off and dried (vacuum). A white powder is obtained.

¹H-NMR (d₆-DMSO): 1.0 (t, 3H), 1.15-1.35 (m, 1H); 1.4-1.6 (m, 5H); 1.65-1.8 (m, 2H); 2.05-2.15 (m, 2H); 2.35 (q, 2H); 2.45 (m, 4H); 3.2 (m, 4H); 4.0 (d, 2H), 6.95 (d, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.75 (d, 2H), 8.15 (m, 1H).

Example 3: Synthesis of N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-[4-(1-propyl)-piperazin-1-yl]-benzamide

A. 4-[4-(1-Propyl)-piperazin-1-yl]-benzoic acid methyl ester

4-Fluorobenzoic acid methyl ester (165mmol), 1-(1-propyl)-piperazine dihydrobromide (138mmol) and potassium carbonate (690mmol) are suspended in dimethylacetamide (320ml) and stirred under reflux overnight. After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in water and extracted three times with ethyl acetate. The extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is suspended in diethylether/pentane and the solid filtered off and dried (vacuum). A brownish powder with mp. 99-101°C, R_f=0.23 (CH₂Cl₂/MeOH=95:5) is obtained.

B. 4-[4-(1-Propyl)-piperazin-1-yl]-benzoic acid hydrochlorid

4-[4-(1-Propyl)-piperazin-1-yl]-benzoic acid methyl ester (38mmol) is dissolved in 4N HCl (60ml) and heated under reflux for 7 hours. The mixture is cooled in an ice bath to 0-4°C and the solid material formed is filtered off, washed with cold water and dried (vacuum). A pale powder with mp. >270°C, Rf=0.19 (CH₂Cl₂/MeOH=9:1) is obtained.

C. N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-[4-(1-propyl)-piperazin-1-yl]-benzamide

1-Amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide (22mmol), 4-[4-(1-propyl)-piperazin-1-yl]-benzoic acid hydrochlorid (22mmol), HOBT (22mmol), WSCD (22mmol) and triethylamine (22mmol) are dissolved in DMF (50ml) and stirred overnight at rt. After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in a mixture of water and sodium carbonate (to ensure slightly basic conditions) and extracted three times with ethyl acetate. The combined extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is purified by flash chromatographie on silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH=9:1) as mobile phase. The product containing fractions are combined and evaporated. The residue is suspended in diethylether and the solid filtered of and dried (vacuum). A white powder with mp. 216-218°C, Rf=0.34 (CH₂Cl₂/MeOH=9:1) is obtained.

¹H-NMR (d₆-DMSO): 0.85 (t, 3H), 1.2-1.3 (m, 1H); 1.4-1.6 (m, 7H); 1.65-1.8 (m, 2H); 2.05-2.15 (m, 2H); 2.25 (t, 2H); 2.45 (m, 4H); 3.2 (m, 4H); 4.0 (d, 2H), 6.95 (d, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.75 (d, 2H), 8.15 (m, 1H).

Example 4: Synthesis of N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-benzamide

A. 4-[4-Isopropyl-piperazin-1-yl]-benzoic acid methyl ester

Tris-(dibenzylidene-acetone)-dipalladium (0.05mmol), (2'-dicyclohexylphosphanyl-biphenyl-2-yl)-dimethyl-amine (0.1mmol) and potassium carbonate (4.6mmol) are suspended in 1,2-dimethoxyethan (10ml) in an oxygen-free atmosphere (N₂). 4-Bromo-benzoic acid methyl ester (3.3mmol) and 1-isopropyl-piperazine (3.9mmol) are added and the stirred mixture is heated under reflux for 28 hours. After cooling the solvent is evaporated and water is added to the residue which is then extracted three times with ethyl acetate. The combined extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is purified by flash chromatographie on silica gel with (CH₂Cl₂/MeOH=95:5) as mobile phase. The product containing fractions are combined and evaporated. The residue is suspended in diethylether/pentane and the solid filtered off and dried (vacuum). A pale-brown powder with R_f=0.23 (CH₂Cl₂/MeOH=95:5) is obtained.

B. 4-(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-benzoic acid hydrochloride

4-(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-benzoic acid methyl ester (0.9mmol) is dissolved in 4N HCl (2ml) and heated under reflux for 7 hours. The mixture is cooled in an ice bath to 0-4°C and acetone is added. The solid material formed is filtered off, washed with cold acetone and dried (vacuum). A pale-brown powder with mp. >270°C, R_f=0.08 (CH₂Cl₂/MeOH=9:1) is obtained.

C. N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-benzamide

1-Amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide (0.6mmol), 4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-benzoic acid hydrochloride (0.6mmol), HOBt (0.6mmol), WSCD (0.6mmol) and triethylamine (0.6mmol) are dissolved in DMF (2ml) and stirred overnight at rt. After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in a mixture of water and sodium carbonate (to ensure slightly basic conditions) and extracted three

times with ethyl acetate. The combined extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is suspended in ethyl acetate/diethylether and the solid filtered of and dried (vacuum). A white powder with mp. 218-220°C, Rf=0.28 (CH₂Cl₂/MeOH=9:1) is obtained.

¹H-NMR (d₆-DMSO): 1.0 (d, 6H), 1.2-1.3 (m, 1H); 1.4-1.6 (m, 5H); 1.65-1.8 (m, 2H); 2.05-2.15 (m, 2H); 2.45 (m, 4H); 2.65 (m, 1H); 3.2 (m, 4H); 4.0 (d, 2H), 6.95 (d, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.75 (d, 2H), 8.15 (m, 1H).

Example 5: Synthesis of N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-benzamide

A. 4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-benzoic acid methyl ester

Tris-(dibenzylidene-acetone)-dipalladium (0.03mmol), (2'-dicyclohexylphosphanyl-biphenyl-2-yl)-dimethyl-amine (0.9mmol) and NaOtBu (6.5mmol) are suspended in toluene (20ml) in an oxygen-free atmosphere (N₂). 4-Bromo-benzoic acid methyl ester (4.65mmol) and 1-(benzyl)-piperazine (5.6mmol) are added and the stirred mixture is heated under reflux for 4 hours. After cooling, a mixture of ethylacetate and diethylether is added and the mixture is filtered. Then the solvent is evaporated and the residue is suspended in diethylether and the solid filtered of and dried (vacuum). A pale powder with mp. 105-107°C, Rf=0.67 (CH₂Cl₂/MeOH=95:5) is obtained.

B. 4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-benzoic acid hydrochloride

4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-benzoic acid methyl ester (0.84mmol) is dissolved in 4N HCl (2ml) and heated under reflux for 8 hours. The mixture is cooled in an ice bath to 0-4°C and the solid material formed is filtered off, washed with cold acetone and dried (vacuum). A grey powder with mp. >270°C, Rf=0.18 (CH₂Cl₂/MeOH=95:5) is obtained.

C. N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-benzamide

1-Amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide (0.84mmol), 4-[4-(2-propyl)-piperazin-1-yl]-benzoic acid hydrochlorid (0.84mmol), HOBT (0.84mmol), WSCD

(0.84mmol) and triethylamine (0.84mmol) are dissolved in DMF (2ml) and stirred overnight at rt. After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in a mixture of water and sodium carbonate (to ensure slightly basic conditions) and extracted three times with ethyl acetate. The combined extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is suspended in methanol and the solid filtered off and dried (vacuum). A pale powder with mp. 210-212°C, $R_f=0.20$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=95:5$) is obtained.

$^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$): 1.15-1.35 (m, 1H); 1.4-1.6 (m, 5H); 1.65-1.8 (m, 2H); 2.05-2.15 (m, 2H); 2.45 (m, 4H); 3.2 (m, 4H); 3.5 (s, 2H); 4.0 (d, 2H), 6.9 (d, 2H); 7.2-7.4 (m, 5H), 7.65 (s, 1H); 7.75 (d, 2H), 8.15 (m, 1H).

Example 6: Synthesis of N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-benzamide

A. 4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-benzoic acid methyl ester

4-Fluorobenzoic acid methyl ester (200mmol), 1-benzyl-piperazine (300mmol), and potassium carbonate (300mmol) are suspended in acetonitrile (400ml) and stirred under reflux for 6 days. After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in water and extracted three times with diethylether. The extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is purified by flash chromatographie on silica gel with (CH_2Cl_2 first, then $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=15:1$) as mobile phase. The product containing fractions are combined and evaporated. The residue is suspended in diethylether/pentane and the solid filtered off and dried (vacuum). A powder with mp. 105-107°C is obtained.

B. 4-(Piperazin-1-yl)-benzoic acid methyl ester

4-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-benzoic acid methyl ester (19.4mmol) is dissolved in methanol (150ml) and Pd/charcoal is added (0.6g). The mixture is stirred in a hydrogen atmosphere until consumption has ceased. The catalyst is filtered off and the filtrate evaporated. The residue is suspended in diethylether/pentane and the solid filtered off and dried (vacuum). A powder with mp. 95-97°C is obtained.

C. [4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-benzoic acid methyl ester

4-(Piperazin-1-yl)-benzoic acid methyl ester (19mmol), 2-bromoethylmethylether (21mmol), and potassium carbonate (22.8mmol) are suspended in acetonitrile (50ml) and stirred at 80°C for 8 hours. After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in water and extracted three times with CH₂Cl₂. The extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is suspended in diethylether/pentane and the solid filtered off and dried (vacuum). A powder with mp. 103-105°C is obtained.

D. [4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-benzoic acid hydrochloride

[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-benzoic acid methyl ester (17mmol) is dissolved in 4N HCl (70ml) and heated under reflux for 5 hours. After cooling the solvent is evaporated and the residue is suspended in ethanol and the solid filtered off, washed with diethylether and dried (vacuum). A powder with mp. >270°C, R_f=0.35 (CH₂Cl₂/MeOH=9:1) is obtained.

E. N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-benzamide

1-Amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide (1.0mmol), [4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-benzoic acid hydrochloride (1.0mmol), HOBt (1.0mmol), WSCD (1.0mmol) and triethylamine (1.0mmol) are dissolved in DMF (4ml) and stirred overnight at rt. After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in a mixture of water and sodium carbonate (to ensure slightly basic conditions) and extracted three times with ethyl acetate. The combined extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is purified by flash chromatography on silica gel with CH₂Cl₂/MeOH=92.5:7.5 as mobile phase. The product containing fractions are combined and evaporated. The residue is suspended in diethylether and the solid filtered off and dried (vacuum). A pale powder with mp. 166-168°C, R_f=0.37 (CH₂Cl₂/MeOH=9:1) is obtained.

¹H-NMR (d₆-DMSO): 1.15-1.35 (m, 1H); 1.4-1.6 (m, 5H); 1.65-1.8 (m, 2H); 2.05-2.15 (m, 2H); 2.45 (m, 6H); 3.2 (m, 7H); 3.45 (t, 2H); 4.0 (d, 2H), 6.95 (d, 2H); 7.65

(s, 1H); 7.75 (d, 2H), 8.15 (m, 1H).

Example 7: Synthesis of N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(1-propyl-piperidin-4-yl)-benzamide

A. 1-(4-Phenyl-piperidin-1-yl)-ethanone

4-Phenylpiperidine (87mmol) and pyridine (96mmol) are dissolved in dry CH₂Cl₂ (100ml) and acetylchloride (96mmol) in CH₂Cl₂ (40ml) is added dropwise to the stirred solution at 10°C. The reaction is stirred for 1 hour at rt. The mixture is extracted three times with water and the water phase is extractet again with CH₂Cl₂. The combined organic phases are dried over sodium sulfate and evaporated. A pale brown oil with R_f=0.13 (ethyl acetate/hexane=1:1) is obtained.

B. 4-Piperidin-4-yl-benzoic acid

1-(4-Phenyl-piperidin-1-yl)-ethanone (84mmol) is dissolved in CH₂Cl₂ (250ml) and oxalylchloride (336mmol) is added dropwise at -20 to -10°C. After the oxalylchloride addition aluminium trichloride (260mmol) is added in portions at -10°C. The mixture is stirred at -10°C for 3 hours. The cooling bath is removed and the mixture is stirred at rt overnight. The mixture is poured on ice/water (600ml) and extracted 3 times with CH₂Cl₂. The combined organic phases are washed with water, dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is dissolved in aqueous sodium hydroxide solution (2N, 250ml) and 6N HCl is added at 0°C to acidify the solution. The precipitate formed is filtered off and washed with water. The solid material is suspended in 6N HCl (300ml) and the mixture is heated for 18 hours under reflux. After cooling to rt the solvent is removed and the residue is suspended in ethanol. The solid material is filtered of and dried. A brown powder with mp. >270°C is obtained.

C. 4-Piperidin-4-yl-benzoic acid methyl ester

4-Piperidin-4-yl-benzoic acid (47mmol) is dissolved in methanol (300ml) and 1ml of concentrated sulfonic acid is added. The mixture is heated under reflux overnight.

75/28

After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in a mixture of water and sodium carbonate (to ensure basic conditions) and extracted three times with ethyl acetate. The combined extract is dried over sodium sulfate and evaporated. A brown powder with $R_f=0.18$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9:1$) is obtained.

D. 4-(1-Propyl-piperidin-4-yl)-benzoic acid methyl ester

4-Piperidin-4-yl-benzoic acid methyl ester (28mmol), ethyldiisopropylamine (31mol) and 1-iodopropane (42mmol) are dissolved in 1,2-dimethoxyethane (100ml) and the mixture is heated at 70°C overnight. After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in a mixture of water and sodium carbonate (to ensure basic conditions) and extracted three times with ethyl acetate. The combined extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is purified by flash chromatography on silica gel with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9:1$ as mobile phase. The product containing fractions are combined and evaporated. The residue is suspended in diethylether and the solid filtered off and dried (vacuum). A pale brown powder with $R_f=0.35$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9:1$) is obtained.

E. 4-(1-Propyl-piperidin-4-yl)-benzoic acid hydrochloride

4-(1-Propyl-piperidin-4-yl)-benzoic acid methyl ester (32mmol) is dissolved in 4N HCl (45ml) and heated under reflux for 7 hours. The mixture is cooled in an ice bath to 0-4°C and the solid material formed is filtered off, washed with cold acetone and dried (vacuum). A brown powder with mp. >270°C, $R_f=0.08$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9:1$) is obtained.

F. N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(1-propyl-piperidin-4-yl)-benzamide

1-Amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide (23mmol), 4-(1-propyl-piperidin-4-yl)-benzoic acid hydrochloride (23mmol), HOBt (23mmol), WSCD (23mmol) and triethylamine (23mmol) are dissolved in DMF (50ml) and stirred overnight at rt. After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in a mixture of water and sodium carbonate (to ensure basic conditions) and extracted three times with

ethyl acetate. The combined extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is suspended in diethylether/pentane and the solid filtered off and dried (vacuum). A pale powder with mp. 198-200°C, Rf=0.34 (CH₂Cl₂/MeOH=9:1) is obtained.

¹H-NMR (d₆-DMSO): 0.85 (t, 3H); 1.2-1.3 (m, 1H); 1.4-1.6 (m, 7H); 1.6-1.8 (m, 6H); 1.9-2.0 (m, 2H); 2.05-2.15 (m, 2H); 2.25 (t, 2H); 2.55 (m, 1H); 2.95 (d, 2H); 4.0 (d, 2H), 7.35 (d, 2H); 7.8 (d, 2H), 7.9 (s, 1H); 8.15 (m, 1H).

Example 8: Synthesis of N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-[1-(2-methoxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-benzamide

A. 4-Carboxybenzeneboronic acid methyl ester

4-Carboxybenzeneboronic acid (300mmol) is dissolved in methanol (400ml) and 1.5ml concentrated HCl is added to the stirred solution. The reaction is heated under reflux for 30 hours. The solvent is evaporated, the remaining residue is suspended in diethylether and the solid filtered off and dried (vacuum). A pale powder with mp. 201-205°C, Rf=0.28 (CH₂Cl₂/MeOH=95:5) is obtained. This powder is a mixture of 4-carboxybenzeneboronic acid methyl ester and the dimeric anhydride of 4-carboxybenzeneboronic acid methyl ester and is used without further purification.

B. 4-Pyridin-4-yl-benzoic acid methyl ester

4-Carboxybenzeneboronic acid methyl ester (248mmol) from A, 4-bromopyridine (248mmol), tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium (2.5mmol) and potassium carbonate (744mmol) are suspended in 1,2-dimethoxyethane (1100ml). The stirred mixture is heated under reflux for 8 hours. After cooling the solvent is evaporated and water is added to the residue which is then extracted three times with ethyl acetate. The combined extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is suspended in diethylether and the solid filtered off and dried (vacuum). A pale-brown powder with mp. 99-101°C, Rf=0.39 (CH₂Cl₂/MeOH=95:5) is obtained.

C. 4-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-1-(2-methoxy-ethyl)-pyridinium;
bromide

4-Pyridin-4-yl-benzoic acid methyl ester (70mmol) and 2-bromoethyl-methylether (28ml) are heated for 1 hour to 110°C. After cooling the reaction mixture is suspended in acetone and the solid filtered off and dried (vacuum). A pale-brown powder with mp. 170-171°C, Rf=0.22 (CH₂Cl₂/MeOH=9:1) is obtained.

D. 4-[1-(2-Methoxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-benzoic acid methyl ester

4-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-1-(2-methoxy-ethyl)-pyridinium; bromide (67mmol) is suspended in methanol (250ml) and platinum oxide (1.2g) is added. The mixture is stirred in a hydrogen atmosphere at normal pressure until consumption has ceased. The catalyst is filtered off and the filtrate evaporated. The residue is dissolved in CH₂Cl₂ and extracted with aqueous sodium carbonate solution. The organic phase is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is purified by flash chromatography on silica gel with CH₂Cl₂/MeOH=9:1 as mobile phase. The product containing fractions are combined and evaporated. A pale yellow oil with Rf=0.22 (CH₂Cl₂/MeOH=95:5) is obtained.

E. 4-[1-(2-Methoxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-benzoic acid hydrochloride

4-[1-(2-Methoxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-benzoic acid methyl ester (47mmol) is dissolved in 4N HCl (80ml) and heated under reflux for 12 hours. After cooling the solvent is evaporated and the residue is suspended in acetone and the solid filtered off, washed with acetone and dried (vacuum). A white powder with mp. >270°C is obtained.

F. N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-[1-(2-methoxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-benzamide

1-Amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide (107mmol), 4-[1-(2-methoxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-benzoic acid hydrochloride (107mmol), HOBt (107mmol), WSCD (107mmol) and triethylamine (107mmol) are dissolved in DMF (250ml) and stirred overnight at rt. After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in a mixture of water and sodium carbonate (to ensure slightly basic conditions) and extracted three times with ethyl acetate. The combined extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is purified by flash chromatography on silica gel with CH₂Cl₂/MeOH (with 2N NH₃) =9:1 as mobile phase. The product containing fractions are combined and evaporated. The residue is suspended in diethylether/ethyl acetate and the solid filtered off and dried (vacuum). A pale powder with mp. 160-162°C, R_f=0.42 (CH₂Cl₂/MeOH (with 3N NH₃) =9:1) is obtained.

¹H-NMR (d₆-DMSO): 1.2-1.3 (m, 1H); 1.4-1.6 (m, 5H); 1.6-1.8 (m, 6H); 2.0-2.2 (m, 4H); 2.45 (m, 2H); 2.55 (m, 1H); 2.95 (br. d, 2H); 3.2 (s, 3H); 3.4 (dd, 2H); 4.0 (d, 2H); 7.35 (d, 2H); 7.8 (d, 2H); 7.9 (s, 1H); 8.15 (m, 1H).

Example 9: N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-benzamide

A. 1-Isopropyl-4-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-pyridinium: bromide

4-Pyridin-4-yl-benzoic acid methyl ester (2.3mmol) and 2-iodopropane (1.0ml) are heated for 24 hours to 90°C. After cooling the solvent is evaporated and the residue is suspended in acetone and the solid filtered off and dried (vacuum). A pale-yellow powder with mp. 187-189°C, R_f=0.27 (CH₂Cl₂/MeOH=9:1) is obtained.

B. 4-(1-Isopropyl-piperidin-4-yl)-benzoic acid methyl ester hydroiodide

1-Isopropyl-4-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-pyridinium; bromide (1.9mmol) is suspended in methanol (10ml) and platinum oxide (80mg) is added. The mixture is stirred in a hydrogen atmosphere at normal pressure until consumption has ceased. The catalyst is filtered off and the filtrate evaporated. The residue is suspended in diethylether/pentane and the solid filtered off and dried (vacuum). A pale powder with mp. 219-224°C, Rf=0.41 (CH₂Cl₂/MeOH =9:1) is obtained.

C. 4-(1-Isopropyl-piperidin-4-yl)-benzoic acid hydrochloride

4-(1-Isopropyl-piperidin-4-yl)-benzoic acid methyl ester hydroiodide (1.7mmol) is dissolved in 4N HCl (5ml) and heated under reflux for 10 hours. After cooling the solvent is evaporated and the residue is suspended in acetone and the solid filtered off, washed with acetone and dried (vacuum). A grey-brown powder with mp. >270°C is obtained.

D. N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl-4-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-benzamide]

1-Amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide (0.95mmol), 4-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-benzoic acid hydrochloride (0.95mmol), HOBt (0.95mmol), WSCD (0.95mmol) and triethylamine (0.95mmol) are dissolved in DMF (5ml) and stirred overnight at rt. After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in a mixture of water and sodium carbonate (to ensure basic conditions) and extracted three times with ethyl acetate. The combined extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is suspended in diethylether and the solid filtered off and dried (vacuum). A white powder with mp. 214-216°C, Rf=0.38 (CH₂Cl₂/MeOH (with 3N NH₃) =9:1) is obtained.

¹H-NMR (d₆-DMSO): 0.95 (d, 6H); 1.2-1.3 (m, 1H); 1.4-1.8 (m, 11H); 2.05-2.25 (m, 4H); 2.55 (m, 1H); 2.7 (m, 1H); 2.85 (d, 2H); 4.0 (d, 2H), 7.35 (d, 2H); 7.8 (d, 2H), 7.9 (s, 1H); 8.15 (m, 1H).

Example 10: N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(1-cyclopentyl - piperidin-4-yl)-benzamide

A. 1-Cyclopentyl -4-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-pyridinium; bromide

4-Pyridin-4-yl-benzoic acid methyl ester (2.35mmol) and 1-iodocyclopentane (1.0ml) are heated for 4 hours to 110°C. 1-Iodocyclopentane (0.5ml) are added and the mixture is heated for another 4 hours to 120°C. After cooling the solvent is evaporated and the residue is suspended in acetone and the solid filtered of and dried (vacuum). The solid residue is purified by flash chromatography on silica gel with CH₂Cl₂/MeOH =9:1 as mobile phase. The product containing fractions are combined and evaporated. The residue is suspended in diethylether and the solid filtered of and dried (vacuum). A yellow powder with mp. 183-185°C, R_f=0.35 (CH₂Cl₂/MeOH=9:1) is obtained.

B. 4-(1-Cyclopentyl-piperidin-4-yl)-benzoic acid methyl ester hydroiodide

1-Cyclopentyl-4-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-pyridinium; bromide (1.27mmol) is suspended in methanol (8ml) and platinumoxide (50mg) is added. The mixture is stirred in a hydrogen atmosphere at normal pressure until consumption has ceased. The catalyst is filtered off and the filtrate evaporated. The residue is suspended in diethylether/pentane and the solid filtered of and dried (vacuum). A pale powder with mp. 204-210°C, R_f=0.27 (CH₂Cl₂/MeOH =95:5) is obtained.

C. 4-(1-Cyclopentyl-piperidin-4-yl)-benzoic acid hydrochloride

4-(1-Cyclopentyl-piperidin-4-yl)-benzoic acid methyl ester hydroiodide (1.06mmol) is dissolved in 4N HCl (5ml) and heated under reflux for 10 hours. After cooling the solvent is evaporated and the residue is suspended in acetone and the solid filtered of, washed with acetone and dried (vacuum). A grey-brown powder with mp. >270°C is obtained.

D. N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(1-cyclopentyl-piperidin-4-yl)-benzamide

1-Amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide (0.74mmol), 4-(1-cyclopentyl-piperidin-4-yl)-benzoic acid hydrochloride (0.74mmol), HOBt (0.74mmol), WSCD (0.74mmol) and triethylamine (0.74mmol) are dissolved in DMF (5ml) and stirred overnight at rt. After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in a mixture of water and sodium carbonate (to ensure basic conditions) and extracted three times with ethyl acetate. The combined extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is suspended in diethylether and the solid filtered off and dried (vacuum). A white powder with mp. 233-234°C, Rf=0.34 (CH₂Cl₂/MeOH (with 3N NH₃) =9:1) is obtained.

¹H-NMR (d₆-DMSO): 1.2-1.85 (m, 20H); 1.9-2.15 (m, 4H); 2.4-2.6 (m, 2H); 3.05 (d, 2H); 4.0 (d, 2H); 7.35 (d, 2H); 7.8 (d, 2H); 7.9 (s, 1H); 8.15 (m, 1H).

Example 11: N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(1-methyl -piperidin-4-yl)-benzamide

A. 4-Phenyl-1-methyl-piperidine

4-Phenylpiperidine (12.4mmol), paraformaldehyde (24.8mmol) and tetraisopropoxy-titanium (12.4mmol) are suspended in 1,2-dimethoxyethane (20ml) and warmed to 60°C for 30 minutes and stirred at rt for one additional hour. Sodium borohydride (12.4mmol) is added in portions and the mixture is stirred at rt for 2 hours and at 60°C for additional 3 hours. After cooling the solvent is evaporated and the residue is dissolved in a mixture of aqueous ammonia (60ml) and ethyl acetate and filtered carefully. The mixture is extracted three times with ethyl acetate and the combined organic phases are dried over sodium sulfate and evaporated. A pale brown oil is obtained.

B. 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-benzoic acid methyl ester

4-Phenyl-1-methyl-piperidine (9.9mmol) is dissolved in CH₂Cl₂ (60ml) and oxalylchloride (39.6mmol) is added dropwise at -20 to -10°C. After the oxalylchloride

addition aluminium trichloride (260mmol) is added in portions at -10°C . The mixture is stirred at -10°C for 1.5 hours. Then the cooling bath is removed and the mixture is stirred at rt for another 2 hours. The mixture is cooled again to -0°C and methanol (30ml) is added dropwise. After completion of the methanol addition the cooling bath is removed and the mixture is stirred at rt overnight. The reaction mixture is poured into a mixture of aqueous sodium carbonate (to ensure basic conditions) and ethyl acetate and the suspension is filtered carefully. The filtrate is extracted three times with ethyl acetate and the combined extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is purified by flash chromatography on silica gel with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9:1$ as mobile phase. The product containing fractions are combined and evaporated. A pale yellow oil with $R_f=0.29$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9:1$) is obtained.

C. 4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-benzoic acid hydrochloride

4-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-benzoic acid methyl ester (4.55mmol) is dissolved in 4N HCl (10ml) and heated under reflux for 8 hours. After cooling the solvent is evaporated and the residue is suspended in acetone and the solid filtered off, washed with acetone and dried (vacuum). A pale-brown powder with mp. $>270^{\circ}\text{C}$ is obtained.

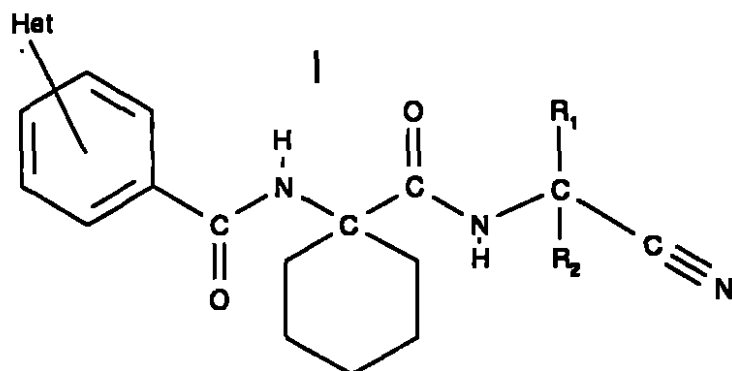
D. N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide

1-Amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide (0.98mmol), 4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzoic acid hydrochloride (0.98mmol), HOBT (0.98mmol), WSCD (0.98mmol) and triethylamine (0.98mmol) are dissolved in DMF (5ml) and stirred overnight at rt. After evaporation of the solvent, the residue is dissolved in a mixture of water and sodium carbonate (to ensure basic conditions) and extracted three times with ethyl acetate. The combined extract is dried over sodium sulfate and evaporated. The residue is suspended in diethylether/pentane and the solid filtered off and dried (vacuum). A white powder with mp. $215-217^{\circ}\text{C}$, $R_f=0.32$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (with 3N NH_3) $=9:1$) is obtained.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 1.2-1.3 (m, 1H); 1.4-1.8 (m, 11H); 1.85-2.0 (m, 2H); 2.05-2.2 (m, 5H); 2.55 (m, 1H); 2.95 (d, 2H); 4.0 (d, 2H), 7.35 (d, 2H); 7.8 (d, 2H), 7.9 (s, 1H); 8.15 (m, 1H).

CLAIMS

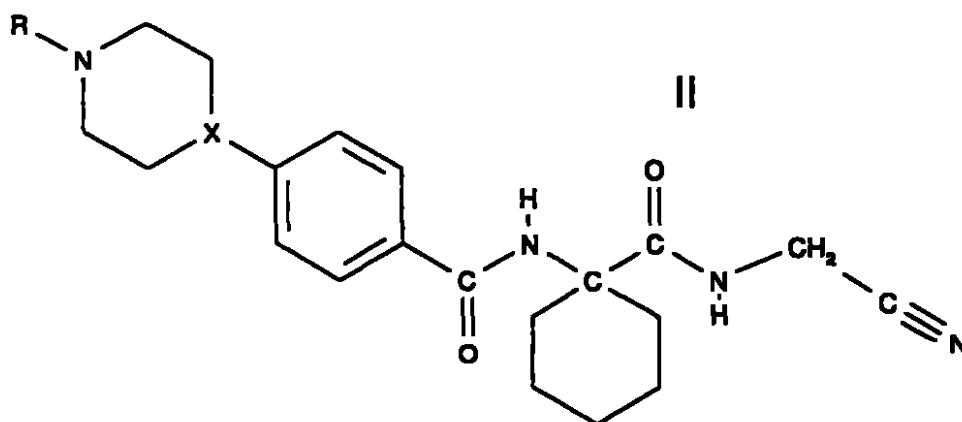
1. A compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof



In which

R_1 and R_2 are independently H or C_1 - C_7 lower alkyl, or R_1 and R_2 together with the carbon atom to which they are attached form a C_3 - C_8 cycloalkyl ring, and Het is an optionally substituted nitrogen-containing heterocyclic substituent, provided that Het is not 4-pyrrol-1-yl.

2. A compound according to claim 1 of formula II, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

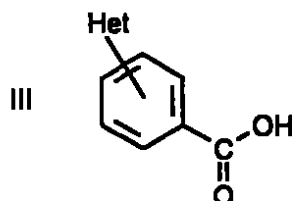


wherein X is CH or N, and

R is C_1 - C_7 lower alkyl, C_1 - C_7 lower alkoxy- C_1 - C_7 lower alkyl, C_5 - C_{10} aryl- C_1 - C_7 lower alkyl, or C_3 - C_8 cycloalkyl.

3. A compound according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, selected from
 N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-benzamide;
 N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-benzamide;
 N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-[4-(1-propyl)-piperazin-1-yl]-benzamide;
 N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-benzamide;
 N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(4-benzyl-piperazin-1-yl)-benzamide;
 N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-benzamide;
 N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(1-propyl-piperidin-4-yl)-benzamide;
 N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-[1-(2-methoxy-ethyl)-piperidin-4-yl]-benzamide;
 N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(1-isopropyl-piperidin-4-yl)-benzamide;
 N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(1-cyclopentyl-piperidin-4-yl)-benzamide, or
 N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide.
4. N-[1-(Cyanomethyl-carbamoyl)-cyclohexyl]-4-[4-(1-propyl)-piperazin-1-yl]-benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
5. A compound according to claim 1 for use as a pharmaceutical.

6. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 1 as an active ingredient.
7. A method of treating a patient suffering from or susceptible to a disease or medical condition in which cathepsin K is implicated, comprising administering an effective amount of a compound according to claim 1 to the patient.
8. The use of a compound according to claim 1 for the preparation of a medicament for therapeutic or prophylactic treatment of a disease or medical condition in which cathepsin K is implicated.
9. A process for the preparation of a compound of formula I which comprises coupling the corresponding Het substituted benzoic acid derivative of formula III



with 1-amino-cyclohexanecarboxylic acid cyanomethyl-amide.

9. All novel compounds, processes, methods and uses substantially as hereinbefore described with particular reference to the Examples.

(Emblema)

(Logotipo)

INVERSIONISTA EN LA GENTE

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes

Concept House

Cardiff Road

Newport

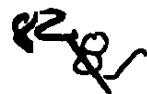
Gales del Sur

NP10 8QQ

Yo, el suscrito, siendo un funcionario debidamente autorizado de acuerdo con la Sección 74(1) y (4) de la Ley de Desregulación y Contratación Externa de 1994, para firmar y expedir certificados a nombre del Contralor General, mediante la presente certifico que el anexo es una copia fiel de los documentos tal como se presentaron originalmente en relación con la Solicitud de Patente identificada en los mismos.

De acuerdo con las Reglas de Patentes (Re-registro de Sociedades) de 1982, si una sociedad nombrada en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se ha re-registrado, de acuerdo con la Ley de Sociedades de 1980, con el mismo nombre que aquél con el que se registró inmediatamente antes del re-registro, salvo por la sustitución como, o la

~~Forma de Patentes 1/77~~



Forma de Patentes 1/77

inclusión como, la última parte del nombre con las palabras "sociedad pública limitada" o sus equivalentes en Galo, las referencias al nombre de la sociedad en este certificado y en cualesquiera documentos acompañantes, se tratarán como referencias al nombre con el cual así se re-registró.

De acuerdo con las reglas, las palabras "sociedad pública limitada" pueden ser reemplazadas por s.p.l., spl, S.P.L., ó SPL.

El re-registro según la Ley de Sociedades no constituye una nueva entidad legal, sino que meramente sujeta a la sociedad a ciertas reglas adicionales de la ley de sociedades.

Firma: (Firmado)

Fecha: 26 de enero de 2001.

Una Agencia Ejecutiva del Departamento
de Comercio e Industria

(Aparece un sello móvil de la Oficina de Patentes).

Forma de Patentes 1/77

1/77

12FEB00 E512588-1 D00524

P01/7700 0.00 - 0003111.2

Ley de Patentes de 1977

(Regla 16)

(Aparece un sello ovalado impreso con la siguiente leyenda:

LA OFICINA DE PATENTES
10 DE FEBRERO DE 2000
RECIBIDO PERSONALMENTE).

LA OFICINA DE PATENTES

La Oficina de Patentes

Cardiff Road

Newport

Gwent NP9 1RH

SOLICITUD PARA LA CONCESION DE UNA PATENTE

(Ver las notas al reverso de esta forma. También puede obtener un folleto de explicaciones en la Oficina de Patentes, para ayudarle a llenar esta forma).

1. Su referencia: 4-31320P1

Forma de Patentes 1/77

2. Número de Solicitud de Patente:

(La Oficina de Patentes llenará esta parte)

0003111.2

3. Nombre completo, domicilio, y código postal de cada solicitante *(subraye todos los apellidos)*:

NOVARTIS AG

SCHWARZWALDALLEE 215

4058 BASILEA

SUIZA

Número ADP de Patentes *(si lo conoce)*:

7125487002

Si el solicitante es un cuerpo corporativo, dé el país/estado de su incorporación:

SUIZA

4. Título de la invención:

COMPUESTOS ORGANICOS

5. Nombre de su agente *(si tiene alguno)*:

B. A. YORKE & CO.

AGENTES DE PATENTES AUTORIZADOS

"Dirección para notificaciones" en el Reino Unido, a donde se debe enviar toda la correspondencia *(incluyendo el código postal)*:



COOMB HOUSE, 7 ST. JOHN'S ROAD

ISLEWORTH

MIDDLESEX TW7 6NH

Número ADP de Patentes (*si lo conoce*):

1800001

6. Si está declarando prioridad a partir de una o más solicitudes de patente anteriores, dé el país y la fecha de presentación de cada una de estas solicitudes anteriores, y (*si lo conoce*) cada número de solicitud:

País: - - -

Número de solicitud de prioridad (*si lo sabe*): - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

7. Si esta solicitud está dividida o se deriva de otra manera de una solicitud anterior del Reino Unido, dé el número y la fecha de presentación de la solicitud anterior:

Número de solicitud anterior: - - -

Fecha de presentación (día/mes/año): - - -

8. ¿Es una declaración de invención y del derecho de otorgar una patente requerida en apoyo de esta solicitud? (Conteste "Sí" en el caso de que:



- a) cualquier solicitante nombrado en la parte 3 no sea un inventor, ó
- b) haya un inventor que no esté nombrado como un solicitante, ó
- c) cualquier solicitante nombrado sea un cuerpo corporativo.

Ver la nota (d)): **sí**

9. Anote el número de páginas para cualquiera de los siguientes artículos que esté presentando con esta forma. No cuente las copias del mismo documento.

Páginas de continuación de esta forma	--
Descripción	26
Reivindicaciones	3
Resumen	--
Dibujo(s)	--

10. Si también está presentando cualquiera de los siguientes, informe cuántas en cada uno de los puntos.

Documentos de prioridad: --

Traducción de documentos de prioridad: --

Declaración de invención y derecho a la concesión de una patente (Forma de Patentes 7/77): --

887

Solicitud de examen preliminar y búsqueda (Forma de Patentes 9/77): Una

Solicitud de examen sustantivo (Forma de Patentes 10/77): --

Cualesquiera otros documentos (por favor especifique):

11. Solicitamos la concesión de una patente con base en esta solicitud.

Firma: B. A. Yorke & Co.

(Firmado)

Fecha: 10.02.00

12. Nombre y número telefónico diurno de la persona para hacer contacto en el Reino Unido:

SRA. E. CHEETHAM

020 8560 5847

Advertencia

Después de que se haya presentado una solicitud de patente, el Contralor de la Oficina de Patentes considerará si se debe prohibir o restringir la publicación o comunicación de la invención, de acuerdo con la Sección 22 de la Ley de Patentes de 1977. Se le informará si es necesario prohibir o restringir su invención de esta manera. Además, si usted vive en el Reino

Unido, la Sección 23 de la Ley de Patentes de 1977 le impide solicitar una patente en el extranjero sin obtener primero un permiso por escrito de la Oficina de Patentes, a menos que se haya presentado una solicitud cuando menos 6 semanas antes en el Reino Unido para una patente para la misma invención, y no se hayan dado instrucciones que prohíban la publicación o la comunicación, o se hayan revocado dichas instrucciones.

Notas

- a) Si necesita ayuda para llenar esta forma, o tiene alguna pregunta, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes al 0645 500505.
- b) Escriba sus respuestas en letras mayúsculas, utilizando tinta negra, o puede mecanografiarlas.
- c) Si no hay suficiente espacio para todos los detalles pertinentes en cualquier parte de esta forma, por favor continúe en una hoja de papel separada, y escriba "ver página de continuación" en las partes pertinentes. Cualquier página de continuación se debe adjuntar a esta forma.
- d) Una vez que haya llenado la forma, debe recordar firmarla y fecharla.
- e) Para los detalles de los derechos y de las maneras de pagar, por favor haga contacto con la Oficina de Patentes.

89

COMPUESTOS ORGANICOS

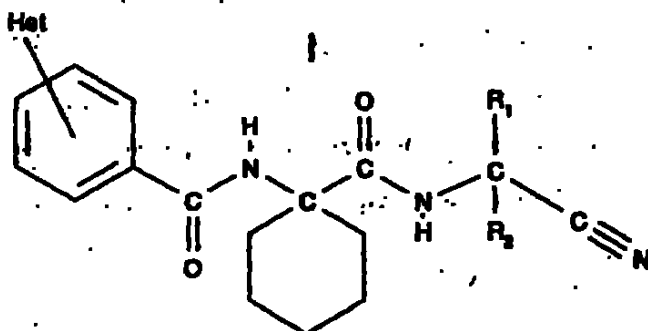
Esta invención se refiere a inhibidores de cisteína-proteasas, en particular a inhibidores del nitrilo de dipéptido catepsina K, y a su uso farmacéutico para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones médicas en donde esté implicada la catepsina K.

La catepsina K es un miembro de la familia de enzimas lisosomales de cisteína-catepsina, por ejemplo catepsinas B, K, L, y S, que están implicadas en diferentes desórdenes, incluyendo inflamación, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, tumores (especialmente invasión tumoral y metástasis tumoral), enfermedad coronaria, aterosclerosis (incluyendo ruptura y desestabilización de placa aterosclerótica), enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades infecciosas, y enfermedades inmunológicamente mediadas (incluyendo rechazo de trasplante).

Nuestra Solicitud de Patente Internacional pendiente Número WO 99/24460 describe nitrilos de dipéptido que son inhibidores de las catepsinas de cisteína, y su uso para el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas dependientes de la catepsina de cisteína. Ahora se han hecho nuevos compuestos de nitrilo de dipéptido que son inhibidores de catepsina K, y que tienen propiedades deseables para aplicaciones farmacéuticas.

890

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

R₁ y R₂ son independientemente H o alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono, o R₁ y R₂, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, y

Het es un sustituyente heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, en el entendido de que Het no sea 4-pirrol-1-ilo.

El sustituyente Het puede estar en la posición 2 ó 3 del anillo de fenilo, aunque de preferencia está en la posición 4.

En la presente descripción, "heterociclo que contiene nitrógeno" significa un sistema de anillo heterocíclico que contiene cuando menos un átomo de nitrógeno, de 2 a 10, de preferencia de 3 a 7, más preferiblemente 4 ó 5 átomos de carbono, y opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales

291

seleccionados a partir de O, S, o de preferencia N.

Het puede comprender un heterociclo que contiene nitrógeno insaturado, por ejemplo aromático; aunque de preferencia comprende un heterociclo que contiene nitrógeno saturado. Los heterociclos que contienen nitrógeno saturados particularmente preferidos son piperazinilo, de preferencia piperazin-1-ilo, ó piperidinilo, de preferencia piperidin-4-ilo.

Het puede estar sustituido por uno o más sustituyentes, por ejemplo por hasta cinco sustituyentes independientemente seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo sustituido por hidroxilo, alquilo, alquilo, amino, alquilamino opcionalmente sustituido, dialquilamino opcionalmente sustituido, arilo, o heterociclicilo), alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

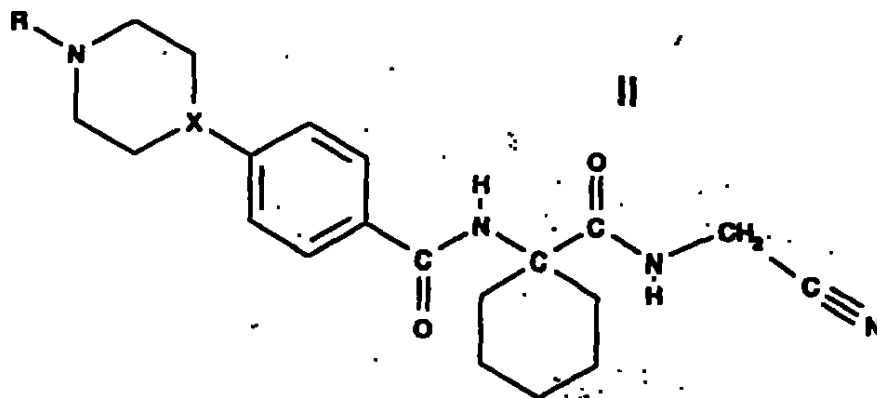
De preferencia, Het está sustituido en un átomo de nitrógeno, más preferiblemente está monosustituido en un átomo de nitrógeno.

Los sustituyentes preferidos para Het son alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono, arilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono.

R1 y R2 como alquilo inferior de 1 a 7 átomos de

carbono de preferencia son iguales, por ejemplo metilo, ó R1 y R2, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, de preferencia forman un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo un anillo de ciclopropilo. De una manera más preferible, tanto R1 como R2 son H.

Por consiguiente, en las modalidades particularmente preferidas, la invención proporciona un compuesto de la fórmula II, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde X es CH ó N, y

R es alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono, arilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono.

Por consiguiente, los ejemplos particulares de R como alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono son metilo, etilo, propilo normal, o isopropilo.

Un ejemplo particular de R como alcoxilo inferior de

4-31320/P1

1 a 7 átomos de carbono-alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono es metoxietilo.

Un ejemplo particular de R como arilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono es bencilo.

Un ejemplo particular de R como cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono es ciclopentilo.

Los ejemplos de los compuestos particulares de la fórmula II son:

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzamida;

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-[4-(1-propil)-piperazin-1-il]-benzamida;

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzamida;

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(4-bencil-piperazin-1-il)-benzamida;

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida;

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida;

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-[1-(2-

992

4-31320/P1

metoxi-etil)-piperidin-4-il]-benzamida;

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-isopropil-piperidin-4-il)-benzamida;

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-benzamida; y

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida.

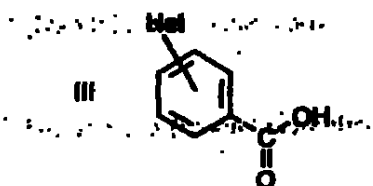
Los compuestos de las fórmulas I y II, y los compuestos específicos anteriores, son referidos posteriormente en la presente como los Compuestos de la Invención.

Los Compuestos de la Invención se pueden preparar mediante el acoplamiento del derivado de ácido benzoico sustituido por Het correspondiente con cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico. Por ejemplo, el derivado de ácido benzoico, de preferencia en la forma de su clorhidrato, se mezcla con cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico, por ejemplo en la presencia de HOBt, WSCD, y trietilamina, en solución, por ejemplo en dimetilformamida, y se agita, por ejemplo durante la noche a temperatura ambiente. El producto se puede recuperar, por ejemplo, mediante evaporación del solvente, seguida por lavado con una solución acuosa de carbonato de sodio, de preferencia bajo condiciones ligeramente básicas, seguido por extracción con solvente, por ejemplo con acetato de etilo, secado del

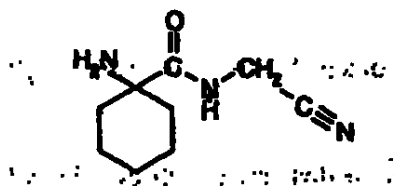
95
8

extracto, por ejemplo sobre sulfato de sodio, evaporación del solvente, y filtración.

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I, el cual comprende acoplar el derivado del ácido benzoico sustituido por Het correspondiente de la fórmula III:



con cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico:



La cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico se puede preparar mediante el acoplamiento del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico, normalmente en una forma amino-protegida apropiada, por ejemplo ácido FMOC-1-amino-ciclohexancarboxílico, con 2-aminoacetónitrilo. Por ejemplo, el ácido FMOC-1-amino-ciclohexancarboxílico, por ejemplo con HOBT y WSCD, se agrega a una solución de 2-aminoacetónitrilo y trietilamina en dimetilformamida, y la mezcla se agita a 25°C durante la noche.

La cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico se puede recuperar como se describe en los Ejemplos. El ácido FMOC-1-amino-ciclohexancarboxílico se puede preparar como se describe en los Ejemplos.

Los Compuestos de la Invención se obtiene en la forma libre, o bien como una sal de los mismos, si están presentes grupos formadores de sal.

Los Compuestos de la Invención que tienen grupos básicos se pueden convertir en sales de adición de ácido, especialmente sales farmacéuticamente aceptables. Estas se forman, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácidos minerales, por ejemplo ácido sulfúrico, un ácido fosfórico o halohídrico, o con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácido alcancarboxílicos (de 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo, insustituídos o sustituidos por halógeno, por ejemplo ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo ácido oxálico, succínico, maleico, o fumárico, tales como los ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido glicólico, láctico, málico, tartárico, o cítrico, tales como aminoácidos, por ejemplo ácido aspártico o glutámico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquilsulfónicos (de 1 a 4 átomos de carbono) (por ejemplo ácido metansulfónico), o ácidos arilsulfónicos, que estén insustituídos o sustituidos (por ejemplo por halógeno). Se prefieren las sales formadas con ácido clorhídrico, ácido

metansulfónico, y ácido maleico.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos libres y los compuestos en la forma de sus sales, siempre que se haga referencia a un compuesto en este contexto, también se pretende una sal correspondiente, en el entendido de que sea posible o apropiada de acuerdo con las circunstancias.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

Los Compuestos de la Invención exhiben valiosas propiedades farmacológicas en mamíferos, y son particularmente útiles como inhibidores de catepsina K.

Los efectos inhibidores de catepsina K del Compuesto de la Invención se pueden demostrar in vitro, midiendo la inhibición de, por ejemplo, la catepsina K humana recombinante.

El ensayo in vitro se realiza como sigue:

Para catepsina K:

El ensayo se realiza en placas de microtitulación de 96 pozos a temperatura ambiente, utilizando catepsina K humana recombinante. La inhibición de catepsina K se ensaya en una concentración constante de enzima (0.16 nM) y sustrato (54 mM Z-Phe-Arg-AMCA-Peptide Institute Inc. Osaka, Japón) en un regulador de fosfato de sodio 100 mM, pH de 7.0, conteniendo ditioeritritol 2 mM, Tween 80 20 mM, y EDTA 1 mM. La catepsina K se incubaba previamente con los inhibidores durante 30 minutos,

698

y la reacción se inicia mediante la adición del sustrato. Después de una incubación de 30 minutos, se detiene la reacción mediante la adición de E-64 (2 mM), y se lee la intensidad de fluorescencia en un lector de placas de múltiples pozos, en longitudes de onda de excitación y emisión de 360 y 460 nanómetros, respectivamente. Los Compuestos de la Invención normalmente tienen K_{is} para la catepsina K humana menores de aproximadamente 50 nM, de preferencia de aproximadamente 5 nM o menos, por ejemplo aproximadamente 1 nM.

En vista de su actividad como inhibidores de catepsina K, los Compuestos de la Invención son particularmente útiles en mamíferos como agentes para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades y condiciones médicas que involucren niveles elevados de catepsina K. Estas enfermedades incluyen las enfermedades que involucren infección por organismos, tales como pneumocystis carinii, trypanosoma cruzi, trypanosoma brucei, crithidia fusciculata, así como enfermedades parasíticas, tales como esquistosomiasis y malaria, tumores (invasión tumoral y metástasis tumoral), y otras enfermedades, tales como leucodistrofia metacromática, distrofia muscular, amiotrofia, y enfermedades similares.

La catepsina K se ha implicado en enfermedades de pérdida ósea excesiva, y por lo tanto, los Compuestos de la Invención se pueden utilizar para el tratamiento y la profilaxis de estas enfermedades, incluyendo osteoporosis,

199
E1

enfermedades gingivales, tales como gingivitis y periodontitis, enfermedades de Paget, hipercalcemia de malignidad, por ejemplo hipercalcemia inducida por tumor, y enfermedad ósea metabólica. También, los Compuestos de la Invención se pueden utilizar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de degradación excesiva de cartílago o de matriz, incluyendo osteoartritis y artritis reumatoide, así como ciertas enfermedades neoplásticas que involucren la expresión de altos niveles de enzimas proteolíticas y degradación de la matriz.

Los Compuestos de la Invención también se indican para prevenir o tratar enfermedad coronaria, aterosclerosis (incluyendo ruptura y desestabilización de placa aterosclerótica), enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, y enfermedades inmunológicamente mediadas (incluyendo rechazo de trasplante).

Los Compuestos de la Invención se indican particularmente para prevenir o tratar osteoporosis de diferentes génesis (por ejemplo, juvenil, menopáusica, post-menopáusica, post-traumática, ocasionada por el envejecimiento o por terapia con corticosteroides, o inactividad).

Los efectos benéficos se evalúan en pruebas farmacológicas in vitro e in vivo, generalmente conocidas en la materia, y como se ilustran en la presente.

Las propiedades anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas in vitro e in vivo, utilizando

100
100

convenientemente mamíferos, por ejemplo ratas, ratones, perros, conejos, monos, u órganos y tejidos aislados, así como preparaciones enzimáticas de mamífero, ya sea naturales o bien preparadas mediante, por ejemplo, tecnología recombinante. Los Compuestos de la Invención se pueden aplicar in vitro en la forma de soluciones, por ejemplo de preferencia soluciones o suspensiones acuosas e in vivo, ya sea enteralmente o bien parenteralmente, de una manera conveniente oralmente, por ejemplo como una suspensión o en solución acuosa, o como una formulación de cápsula o tableta sólida. La dosificación in vitro puede ser de concentraciones entre aproximadamente 10^{-5} molar y 10^{-9} molar. La dosificación in vivo puede ser, dependiendo de la vía de administración, de entre aproximadamente 0.1 y 100 miligramos/kilogramo.

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado que los Compuestos de la Invención tienen una buena biodisponibilidad, en particular una buena biodisponibilidad oral. Por consiguiente, por ejemplo, los Compuestos de la Invención seleccionados tienen biodisponibilidades orales absolutas del 50 por ciento o mayores, por ejemplo de aproximadamente el 80 por ciento o mayores.

La eficacia antiartrítica de los Compuestos de la Invención para el tratamiento de artritis reumatoide se puede determinar utilizando modelos tales como, o similares a, el modelo de artritis adyuvante de rata, como ya se describió

X/101

anteriormente (R.E. Esser y colaboradores, J. Rheumatology, 1993, 20, 1176).

La eficacia de los Compuestos de la Invención para el tratamiento de osteoartritis, se puede determinar utilizando modelos tales como, o similares a, el modelo de meniscectomía lateral parcial de conejo, como ya se describió anteriormente (Colombo y colaboradores, Arth. Rheum. 1993 26, 875-886). La eficacia de los compuestos en el modelo se puede cuantificar utilizando métodos de calificación histológicos, como ya se describió anteriormente (O'Byrne y colaboradores, Inflamm Res 1995, 44, S117-S118).

La eficacia de los Compuestos de la Invención para el tratamiento de osteoporosis, se puede determinar utilizando un modelo animal, tal como la rata ovariectomizada u otra especie similar, por ejemplo conejo o mono, en donde se administran los compuestos de prueba al animal, y se mide la presencia de marcadores de la resorción ósea en la orina o en el suero (por ejemplo, como se describe en Osteoporos Int (1997) 7:539-543).

De acuerdo con lo anterior, en aspectos adicionales, la invención proporciona:

Un Compuesto de la Invención para utilizarse como un producto farmacéutico;

una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Invención como un ingrediente activo;

un método para el tratamiento de un paciente que

X12

sufra de, o que sea susceptible a, una enfermedad o condición médica en donde esté implicada la catepsina K, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un Compuesto de la Invención al paciente, y

el uso de un Compuesto de la Invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad o condición médica en donde esté implicada la catepsina K.

La presente invención se refiere a métodos para utilizar los Compuestos de la Invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, o composiciones farmacéuticas de los mismos, en mamíferos, para inhibir la catepsina K, y para el tratamiento de condiciones dependientes de la catepsina K, tales como las condiciones dependientes de la catepsina K descritas en la presente, por ejemplo inflamación, osteoporosis, artritis reumatoide, y osteoartritis.

De una manera particular, la presente invención se refiere a un método para inhibir selectivamente la actividad de la catepsina K en un mamífero, el cual comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad inhibidora de catepsina K efectiva de un Compuesto de la Invención.

De una manera más específica, se refiere a un método para el tratamiento de osteoporosis, artritis reumatoide, osteoartritis, e inflamación (y otras enfermedades como se identifican anteriormente) en mamíferos, el cual comprende

X/13

administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad correspondientemente efectiva de un Compuesto de la Invención.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención, y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones se realizan bajo presión reducida, de preferencia entre aproximadamente 15 y 100 mm Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, los intermediarios, y los materiales de partida, se confirma mediante métodos analíticos convencionales, por ejemplo microanálisis y características espectroscópicas (por ejemplo MS, IR, NMR). Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica.

EJEMPLOS

Síntesis de la Cianometilamida del Ácido 1-amino- ciclohexancarboxílico

A. Ácido FMOC-1-aminociclohexancarboxílico

El compuesto del título se prepara a partir del ácido 1-aminociclohexancarboxílico (700 milimoles), cloruro de FMOC (770 milimoles), di-isopropiletilamina (770 milimoles), y 770 mililitros de NaOH 1N en 950 mililitros de dioxano, mediante métodos convencionales. P.f. 180-182°C; Rf = 0.21.

(CH₂Cl₂/MeOH = 95.5)

Se puede utilizar acetonitrilo como solvente en lugar

104
X
5
X

del dioxano.

B. Cianometilamida del ácido FMOC-1-amino-ciclohexancarboxílico

Se disuelven clorhidrato de 2-aminoacetonitrilo (564 milimoles) y trietilamina (564 milimoles) en dimetilformamida (1700 mililitros). Se agregan el ácido FMOC-1-aminociclohexancarboxílico (564 milimoles), HOBt (564 milimoles), y WSCD (564 milimoles), y la mezcla se agita a 25°C durante la noche. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en una mezcla de agua y carbonato de sodio (para asegurar condiciones ligeramente básicas), y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, ácido cítrico al 10 por ciento, salmuera, bicarbonato de sodio, salmuera, y se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se suspende en dietiléter, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo blanco con un p.f. 167-169°C, Rf=0.27 (hexano normal: acetato de etilo = 1:1).

C. Cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico

La cianometilamida del ácido FMOC-1-amino-ciclohexancarboxílico (248 milimoles) se disuelve en dimetilformamida (200 mililitros), se agrega piperidina (248 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua (3000

105
83

mililitros), y se agita durante 30 minutos. La suspensión se filtra, y el filtrado se acidifica con HCl 4N, y luego se extrae con acetato de etilo. Se agrega NaOH 1N para hacer la fase de agua básica, y la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, y se evapora el solvente. El residuo se seca (al vacío) para dar un aceite amarillo pálido. $R_f = 0.26$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95.5$).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 1.05-1.80 (m, 10 H); 4.0 (br. s, 2H); NH, señal muy amplia.

Ejemplo 1: Síntesis de N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida

A. Metiléster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico

Se suspenden metiléster del ácido 4-fluorobenzoico (34 milimoles), 1-metilpiperazina (75 milimoles), y carbonato de potasio (34 milimoles) en acetonitrilo (30 mililitros), y se agitan bajo reflujo durante 3 días. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en agua, y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95:5$ como la fase móvil. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se evaporan. El residuo se

4-31320/P1

106
2p

suspende en dietiléter/pentano, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo amarillo pálido con un p.f. 117-119°C, Rf = 0.20 (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5).

B. Clorhidrato del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico

Se disuelve metiléster del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico (8.5 milimoles) en HCl 4N (15 mililitros), y se calienta bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla se enfría en un baño de hielo a 0-4°C, se diluye con 5 mililitros de acetona, y el material sólido formado se filtra, se lava con acetona, y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo blanco con un p.f. >270°C, Rf = 0.11 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1).

C. N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzanida

Se disuelven cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico (1.38 milimoles), clorhidrato del ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico (1.38 milimoles), HOBT (1.38 milimoles), WSCD (1.38 milimoles), y trietilamina (1.38 milimoles) en dimetilformamida (5 mililitros), y se agitan durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en una mezcla de agua y carbonato de sodio (para asegurar condiciones ligeramente básicas), y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y

4-31320/P1

se evapora. El residuo se suspende en dietiléter, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo pálido con un p.f. 218-220°C, Rf = 0.19 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1).

¹H-RMN (d₆-DMSO): 1.15-1.35 (m, 1H); 1.4-1.6 (m, 5H); 1.65-1.8 (m, 2H); 2.05-2.15 (m, 2H); 2.2 (s, 3H); 2.4 (m, 4H); 3.2 (m, 3H); 4.0 (d, 2H), 6.95 (d, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.75 (d, 2H), 8.15 (m, 1H).

Ejemplo 2: Síntesis de N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzamida

A. Metiléster del ácido 4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzoico

Se suspenden metiléster del ácido 4-fluorobenzoico (53 milimoles), 1-etil-piperazina (44 milimoles), y carbonato de potasio (44 milimoles) en dimetilacetamida (50 mililitros), y se agitan bajo reflujo durante la noche. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se suspende en dietiléter/pentano, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo castaño con un p.f. 102-104°C, Rf = 0.22 (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5).

B. Clorhidrato del ácido 4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzoico

Se disuelve metiléster del ácido 4-(4-etil-piperazin-

X/108

4-31320/P1

1-il)-benzoico (15 milimoles) en HCl 4N (35 mililitros), y se calienta bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla se enfría en un baño de hielo a 0-4°C, y el material sólido formado se filtra, se lava con acetona, y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo gris con un p.f. >270°C, Rf = 0.08 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1).

C. N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzanida

Se disuelven cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico (0.9 milimoles), clorhidrato del ácido 4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzoico (0.9 milimoles), HOBT (0.9 milimoles), WSCD (0.9 milimoles), y trietilamina (0.9 milimoles) en dimetilformamida (5 milimoles), y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en una mezcla de agua y carbonato de sodio (para asegurar condiciones ligeramente básicas), y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH (con NH₃ 3N) = 93.7 como la fase móvil. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se evaporan. El residuo se suspende en dietiléter, y el sólido se filtra y se seca (al vacío) se obtiene un polvo blanco.

4-31320/P1

¹H-RMN (d6-DMSO): 1.0 (t, 3H), 1.15-1.35 (m, 1H); 1.4-1.6 (m, 5H), 1.65-1.8 (m, 2H); 2.05-2.15 (m, 2H); 2.35 (q, 2H); 2.45 (m, 4H); 3.2 (m, 4H); 4.0 (d, 2H), 6.95 (d, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.75 (d, 2H), 8.15 (m, 1H).

Ejemplo 3: Síntesis de N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-[4-(1-propil)-piperazin-1-il]-benzamida

A. Metiléster del ácido 4-[4-(1-propil)-piperazin-1-il]-benzoico

Se suspenden metiléster del ácido 4-fluorobenzoico (165 milimoles), bromhidrato de 1-(1-propil)-piperazina (138 milimoles), y carbonato de potasio (690 milimoles), en dimetilacetamida (320 mililitros), y se agitan bajo reflujo durante la noche. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en agua, y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto se seca sobre sulfato de sodio, y se evapora. El residuo se suspende en dietiléter/pentano, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo castaño con un p.f. 99-101°C, Rf = 0.23 (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5).

B. Clorhidrato del ácido 4-[4-(1-propil)-piperazin-1-il]-benzoico

Se disuelve metiléster del ácido 4-[4-(1-propil)-piperazin-1-il]-benzoico (38 milimoles) en HCl 4N (60 mililitros), y se calienta bajo reflujo durante 7 horas. La

x/10

mezcla se enfría en un baño de hielo a 0-4°C, y el material sólido formado se filtra, se lava con agua fría, y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo pálido con un p.f. >270°C, Rf = 0.19 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1).

C. N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-[4-(1-propil)-piperazin-1-il]-benzamida

Se disuelven cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico (22 milimoles), clorhidrato del ácido 4-[4-(1-propil)-piperazin-1-il]-benzoico (22 milimoles), HBOT (22 milimoles), WSCD (22 milimoles), y trietilamina (22 milimoles) en dimetilformamida (50 mililitros), y se agitan durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en una mezcla de agua y carbonato de sodio (para asegurar condiciones ligeramente básicas), y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice con (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1) como la fase móvil. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se evaporan. El residuo se suspende en dietiléter, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo blanco con un p.f. 216-218°C, Rf = 0.34 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1).

¹H-RMN (d₆-DMSO): 0.85 (t, 3H), 1.2-1.3 (m, 1H); 1.4-1.6 (m, 7H); 1.65-1.8 (m, 2H); 2.05-2.15 (m, 2H); 2.25 (t, 2H); 2.45

4-31320/P1

(m, 4H); 3.2 (m, 4H); 4.0 (d, 2H), 6.95 (d, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.75 (d, 2H), 8.15 (m, 1H).

Ejemplo 4: Síntesis de N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzamida

A. Metiléster del ácido 4-[4-isopropil-piperazin-1-il]-benzoico

Se suspenden tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio (0.05 milimoles), (2'-diciclohexilfosfanilbifenil-2-il)-dimetilamina (0.1 milimoles), y carbonato de potasio (4.6 milimoles) en 1,2-dimetoxietano (10 mililitros), en una atmósfera exenta de oxígeno (N₂). Se agregan metiléster del ácido 4-bromo-benzoico (3.3 milimoles), y 1-isopropil-piperazina (3.9 milimoles), y la mezcla agitada se calienta bajo reflujo durante 28 horas. Después de enfriarse, se evapora el solvente, y se agrega agua al residuo, que luego se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice con (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5) como la fase móvil. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se evaporan. El residuo se suspende en dietiléter/pentano, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo castaño pálido con R_f = 0.23 (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5).

112

B. Clorhidrato del ácido 4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzoico

Se disuelve metiléster del ácido 4-(4-isopropil)-piperazin-1-il)-benzoico (0.9 milimoles) en HCl 4N (2 mililitros), y se calienta bajo reflujo durante 7 horas. La mezcla se enfría en un baño de hielo a 0-4°C, y se agrega acetona. El material sólido formado se filtra, se lava con acetona fría, y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo castaño pálido con un p.f. >270°C, Rf = 0.08 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1).

C. N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzamida

Se disuelven cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico (0.6 milimoles), clorhidrato del ácido 4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzoico (0.6 milimoles), HOBT (0.6 milimoles), WSCD (0.6 milimoles), y trietilamina (0.6 milimoles) en dimetilformamida (2 mililitros), y se agitan durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en una mezcla de agua y carbonato de sodio (para asegurar condiciones ligeramente básicas), y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se suspende en acetato de etilo/dietiléter, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo blanco con un p.f. 218-220°C, Rf = 0.28

113

4-31320/P1

(CH₂Cl₂/MeOH = 9:1).

¹H-RMN (d₆-DMSO): 1.0 (d, 6H), 1.2-1.3 (m, 1H); 1.4-1.6 (m, 5H); 1.65-1.8 (m, 2H); 2.05-2.15 (m, 2H); 2.45 (m, 4H); 2.65 (m, 1H); 3.2 (m, 4H); 4.0 (d, 2H), 6.95 (d, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.75 (d, 2H), 8.15 (m, 1H).

Ejemplo 5: Síntesis de N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(4-bencil-piperazin-1-il)-benzamida

A. Metiléster del ácido 4-(4-bencil-piperazin-1-il)-benzoico

Se suspenden tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio (0.03 milimoles), (2'-diciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetilamina (0.9 milimoles), y NaOtBu (6.5 milimoles) en tolueno (20 mililitros), en una atmósfera exenta de oxígeno (N₂). Se agregan metiléster del ácido 4-bromobenzoico (4.65 milimoles), y 1-(bencil)-piperazina (5.6 milimoles), y la mezcla agitada se calienta bajo reflujo durante 4 horas. Después de enfriarse, se agrega una mezcla de acetato de etilo y dietiléter, y la mezcla se filtra. Luego se evapora el solvente, y el residuo se suspende en dietiléter, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo pálido con un p.f. 105-107°C, R_f = 0.67 (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5).

B. Clorhidrato del ácido 4-(4-bencil-piperazin-1-il)-benzoico

Se disuelve metiléster del ácido 4-(4-bencil-piperazin-1-il)-benzoico (0.84 milimoles) en HCl 4N (2

4-31320/P1

mililitros), y se calienta bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla se enfría en un baño de hielo a 0-4°C, y el material sólido formado se filtra, se lava con acetona fría, y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo gris con un p.f. >270°C, Rf = 0.18 (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5).

C. N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(4-bencil-piperazin-1-il)benzamida

Se disuelven cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico (0.84 milimoles), clorhidrato del ácido 4-[4-(2-propil)-piperazin-1-il]-benzoico (0.84 milimoles), HOBT (0.84 milimoles), WSCD (0.84 milimoles), y trietilamina (0.84 milimoles) en dimetilformamida (2 mililitros), y se agitan durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en una mezcla de agua y carbonato de sodio (para asegurar condiciones ligeramente básicas), y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se suspende en metanol, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo pálido con un p.f. 210-212°C, Rf = 0.20 (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5).

¹H-RMN (d₆-DMSO) : 1.15-1.35 (m, 1H); 1.4-1.6 (m, 5H); 1.65-1.8 (m, 2H); 2.05-2.15 (m, 2H); 2.45 (m, 4H); 3.2 (m, 4H); 3.5 (s, 2H); 4.0 (d, 2H), 6.9 (d, 2H); 7.2-7.4 (m, 5H), 7.65 (s, 1H); 7.75 (d, 2H), 8.15 (m, 1H).

115
X/8

Ejemplo 6: Síntesis de N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida

A. Metiléster del ácido 4-(4-bencil-piperazin-1-il)-benzoico

Se suspende metiléster del ácido 4-fluorobenzoico (200 milimoles), 1-bencilpiperazina (300 milimoles), y carbonato de potasio (300 milimoles) en acetonitrilo (400 mililitros), y se agitan bajo reflujo durante 6 días. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en agua y se extrae tres veces con dietiléter. El extracto se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice con (CH₂Cl₂ primero, y luego CH₂Cl₂/MeOH = 15:1) como la fase móvil. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se evaporan. El residuo se suspende en dietiléter/pentano, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo con un p.f. 105-107°C.

B. Metiléster del ácido 4-(piperazin-1-il)-benzoico

Se disuelve metiléster del ácido 4-(4-bencil-piperazin-1-il)-benzoico (19.4 milimoles) en metanol (150 mililitros), y se agrega Pd/carbón (0.6 gramos). La mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno hasta que haya cesado el consumo. El catalizador se filtra, y el filtrado se evapora. El residuo se suspende en dietiléter/pentano, y el sólido se

4-31320/P1

filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo con un p.f. 95-97°C.

C. Metiléster del ácido [4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzoico

Se suspenden metiléster del ácido 4-(piperazin-1-il)-benzoico (19 milimoles), 2-bromoetilmetiléter (21 milimoles), y carbonato de potasio (22.8 milimoles) en acetonitrilo (50 mililitros), y se agitan a 80°C durante 8 horas. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en agua, y se extrae tres veces con CH₂Cl₂. El extracto se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se suspende en dietiléter/pentano, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo con un p.f. 103-105°C.

D. Clorhidrato del ácido [4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzoico

Se disuelve metiléster del ácido [4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzoico (17 milimoles) en HCl 4N (70 mililitros), y se calienta bajo reflujo durante 5 horas. Después de enfriarse, se evapora el solvente, y el residuo se suspende en etanol, y el sólido se filtra, se lava con dietiléter, y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo con un p.f. >270°C, R_f = 0.35 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1).

117/20

E. N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida

Se disuelven cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico (1.0 milimoles), clorhidrato del ácido [4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzoico (1.0 milimoles), HOBT (1.0 milimoles), WSCD (1.0 milimoles), y trietilamina (1.0 milimoles) en dimetilformamida (4 mililitros), y se agitan durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en una mezcla de agua y carbonato de sodio (para asegurar condiciones ligeramente básicas), y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH = 92.5:7.5 como una fase móvil. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se evaporan. El residuo se suspende en dietiléter, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo pálido con un p.f. 166-168°C, R_f = 0.37 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1).

¹H-RMN (d₆-DMSO): 1.15-1.35 (m, 1H); 1.4-1.6 (m, 5H); 1.65-1.8 (m, 2H); 2.05-2.15 (m, 2H); 2.45 (m, 6H); 3.2 (m, 7H); 3.45 (t, 2H); 4.0 (d, 2H), 6.95 (d, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.75 (d, 2H), 8.15 (m, 1H).

Ejemplo 7: Síntesis de N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida

4-31320/P1

A. 1-(4-fenil-piperidin-1-il)-etanona

Se disuelven 4-fenilpiperidina (87 milimoles) y piridina (96 milimoles) en CH₂Cl₂ seco (100 mililitros), y se agrega por goteo cloruro de acetilo (96 milimoles) en CH₂Cl₂ (40 mililitros) a la solución agitada a 10°C. La reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se extrae tres veces con agua, y la fase de agua se extrae nuevamente con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se obtiene un aceite castaño pálido con R_f = 0.13 (acetato de etilo/hexano = 1:1).

B. Acido 4-piperidin-4-il-benzoico

Se disuelve 1-(4-fenil-piperidin-1-il)-etanona (84 milimoles) en CH₂Cl₂ (250 mililitros), y se agrega por goteo cloruro de oxalilo (336 milimoles) de -20°C a -10°C. Después de la adición de cloruro de oxalilo, se agrega tricloruro de aluminio (260 milimoles) en porciones a -10°C. La mezcla se agita a -10°C durante 3 horas. El baño de enfriamiento se remueve, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vierte sobre agua helada (600 mililitros), y se extrae tres veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio, y se evaporan. El residuo se disuelve en una solución acuosa de hidróxido de sodio (2N, 250 mililitros), y se agrega HCl 6N a 0°C para acidificar la solución. El precipitado formado se

4-31320/P1

filtra y se lava con agua. El material sólido se suspende en HCl 6N (300 mililitros), y la mezcla se calienta durante 18 horas bajo reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se remueve, y el residuo se suspende en etanol. El material sólido se filtra y se seca. Se obtiene un polvo castaño con un p.f. $>270^{\circ}\text{C}$.

C. Metiléster del ácido 4-piperidin-4-il-benzoico

Se disuelve ácido 4-piperidin-4-il-benzoico (47 milimoles) en metanol (300 mililitros), y se agrega 1 mililitro de ácido sulfónico concentrado. La mezcla se calienta bajo reflujo durante la noche. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en una mezcla de agua y carbonato de sodio (para asegurar condiciones básicas), y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se obtiene un polvo castaño con $R_f = 0.18$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$).

D. Metiléster del ácido 4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzoico

Se disuelven metiléster del ácido 4-piperidin-4-il-benzoico (28 milimoles), etildi-isopropilamina (31 moles), y 1-yodopropano (42 milimoles) en 1,2-dimetoxietano (100 mililitros), y la mezcla se calienta a 70°C durante la noche. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en una mezcla de agua y carbonato de sodio (para asegurar

120x23

4-31320/P1

condiciones básicas), y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$ como la fase móvil. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se evaporan. El residuo se suspende en dietiléter, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo castaño pálido con $R_f = 0.35$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$).

E. Clorhidrato del ácido 4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzoico

Se disuelve metiléster del ácido 4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzoico (32 milimoles) en HCl 4N (45 mililitros), y se calienta bajo reflujo durante 7 horas. La mezcla se enfría en un baño de hielo a $0-4^\circ\text{C}$, y el material sólido formado se filtra, se lava con acetona fría, y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo castaño con un p.f. $>270^\circ\text{C}$, $R_f = 0.08$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$).

F. N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida

Se disuelven cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico (23 milimoles), clorhidrato del ácido 4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzoico (23 milimoles), HOBT (23 milimoles), WSCD (23 milimoles), y trietilamina (23 milimoles) en dimetilformamida (50 mililitros), y se agitan durante la

12/1/74

4-31320/P1

noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en una mezcla de agua y carbonato de sodio (para asegurar condiciones básicas), y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se suspende en dietiléter/pentano, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo pálido con un p.f. 198-200°C, $R_f = 0.34$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$).

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 0.85 (t, 3H); 1.2-1.3 (m, 1H); 1.4-1.6 (m, 7H); 1.6-1.8 (m, 6H); 1.9-2.0 (m, 2H); 2.05-2.15 (m, 2H); 2.25 (t, 2H); 2.55 (m, 1H); 2.95 (d, 2H); 4.0 (d, 2H), 7.35 (d, 2H); 7.8 (d, 2H), 7.9 (s, 1H); 8.15 (m, 1H).

Ejemplo 8: Síntesis de N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-benzanida

A. Metiléster del ácido 4-carboxibencenborónico

Se disuelve ácido 4-carboxibencenborónico (300 milimoles) en metanol (400 mililitros), y se agregan 1.5 mililitros de HCl concentrado a la solución agitada. La reacción se calienta bajo reflujo durante 30 horas. El solvente se evapora, el residuo restante se suspende en dietiléter, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo palido con un p.f. 201-205°C, $R_f = 0.28$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95.5$). Este polvo es una mezcla de metiléster del ácido 4-carboxibencenborónico, y se utiliza sin mayor purificación.

B. Metiléster del ácido 4-piridin-4-il-benzoico

Se suspenden metiléster del ácido 4-carboxibencenborónico (248 milimoles) a partir del A, 4-bromopiridina (248 milimoles) tetraquis-(trifenilfosfina)-paladio (2.5 milimoles), y carbonato de potasio (744 milimolesw) en 1,2-dimetoxietano (1,100 mililitros). La mezcla agitada se calienta bajo reflujo durante 8 horas. Después de enfriarse, el solvente se evapora, y se agrega agua al residuo, el cual luego se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se suspende en dietiléter, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo castaño pálido con un p.f. 99-101°C, Rf = 0.39 (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5).

C. 4-(4-metoxicarbonil-fenil)-1-(2-metoxi-etil)-piridinio; bromuro

Se calientan metiléster del ácido 4-piridin-4-il-benzoico (70 milimoles), y 2-bromoetilmetiléter (28 mililitros) durante 1 hora a 110°C. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se suspende en acetona, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo castaño pálido con un p.f. de 170-171°C, Rf = 0.22 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1).

D. Metiléster del ácido 4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-benzoico

123x4

Se suspende 4-(4-metoxicarbonil-fenil)-1-(2-metoxi-etil)-piridinio; bromuro (67 milimoles), en metanol (250 mililitros), y se agrega óxido de platino (1.2 gramos). La mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno a presión normal, hasta que haya cesado el consumo. El catalizador se filtra, y el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 , y se extrae con una solución acuosa de carbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$ como la fase móvil. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se evaporan. Se obtiene un aceite amarillo pálido con $R_f = 0.22$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95:5$).

E. Clorhidrato del ácido 4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-benzoico

Se disuelve metiléster del ácido 4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-benzoico (47 milimoles) en HCl 4N (80 mililitros), y se calienta bajo reflujo durante 12 horas. Después de enfriarse, el solvente se evapora, y el residuo se suspende en acetona, y el sólido se filtra, se lava con acetona, y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo blanco con un p.f. $>270^\circ\text{C}$.

F. N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-[1-(2-metoxi-

124
12**etil)-piperidin-4-il]-benzamida**

Se disuelven cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico (107 milimoles), clorhidrato del ácido 4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-benzoico (107 milimoles), HOBT (107 milimoles), WSCD (107 milimoles), y trietilamina (107 milimoles) en dimetilformamida (250 mililitros), y se agitan durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en una mezcla de agua y carbonato de sodio (para asegurar condiciones ligeramente básicas), y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice con CH₂Cl₂ (con NH₃ 2N) = 9:1 como la fase móvil. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se evaporan. El residuo se suspende en dietiléter/acetato de etilo, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo pálido con un p.f. de 160-162°C, R_f = 0.42 (CH₂Cl₂/MeOH (con NH₃ 3N) = 9:1).

¹H-RMN (d₆-DMSO): 1.2-1.3 (m, 1H); 1.4-1.6 (m, 5H); 1.6-1.8 (m, 6H); 2.0-2.2 (m, 4H); 2.45 (m, 2H); 2.55 (m, 1H); 2.95 (br. d, 2H); 3.2 (s, 3H); 3.4 (dd, 2H); 4.0 (d, 2H); 7.35 (d, 2H); 7.8 (d, 2H); 7.9 (s, 1H); 8.15 (m, 1H).

Ejemplo 9: N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(1-isopropil-piperidin-4-il)-benzamida

1548

A. 1-isopropil-4-(4-metoxicarbonil-fenil)-piridinio; bromuro

Se calientan metiléster del ácido 4-piridin-4-il-benzoico (2.3 milimoles), y 2-todopropano (1.0 mililitros) durante 24 horas a 90°C. Después de enfriarse, el solvente se evapora, y el residuo se suspende en acetona, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo amarillo pálido con un p.f. 187-189°C, Rf = 0.27 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1).

B. Yodhidrato de metiléster del ácido 4-(1-isopropil-piperidin-4-il)-benzoico

Se suspende 1-isopropil-4-(4-metoxicarbonil-fenil)-piridinio; bromuro (1.9 milimoles), en metanol (10 mililitros), y se agrega óxido de platino (80 miligramos). La mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno a presión normal hasta que haya cesado en consumo. El catalizador se filtra, y el filtrado se evapora. El residuo se suspende en dietiléter/pentano, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo pálido con un p.f. 219-224°C, Rf = 0.41 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1).

C. Clorhidrato del ácido 4-(1-isopropil-piperidin-4-il)-benzoico

Se disuelve yodhidrato de metiléster del ácido 4-(1-isopropil-piperidin-4-il)-benzoico (1.7 milimoles) en HCl 4N (5 mililitros), y se calienta bajo reflujo durante 10 horas. Después de enfriarse, el solvente se evapora, y el residuo se

4-31320/P1

suspende en acetona, y el sólido se filtra, se lava con acetona, y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo gris-castaño con un p.f. >270°C.

D. N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil-4-(1-isopropil-piperidin-4-il)-benzamida

Se disuelven cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico (0.95 milimoles), clorhidrato del ácido 4-(1-isopropil-piperidin-4-il)-benzoico (0.95 milimoles), HOBT (0.95 milimoles), WSCD (0.95 milimoles), y trietilamina (0.95 milimoles) en dimetilformamida (5 mililitros), y se agitan durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en una mezcla de agua y carbonato de sodio (para asegurar condiciones básicas), y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se suspende en dietiléter, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo blanco con un p.f. 214-216°C, Rf = 0.38 (CH₂Cl₂/MeOH (con NH₃ 3N) = 9:1).

¹H-RMN (d₆-DMSO): 0.95 (d, 6H); 1.2-1.3 (m, 1H); 1.4-1.8 (m, 11H); 2.05-2.25 (m, 4H); 2.55 (m, 1H); 2.7 (m, 1H); 2.85 (d, 2H); 4.0 (d, 2H), 7.35 (d, 2H); 7.8 (d, 2H), 7.9 (s, 1H); 8.15 (m, 1H).

Ejempl 10: N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(1-

x/27
46ciclopentil-piperidin-4-il)-benzamidaA. 1-ciclopentil-4-(4-metoxicarbonil-fenil)-piridini ;
bromuro

Se calientan metiléster del ácido 4-piridin-4-il-benzoico (2.35 milimoles), y 1-yodociclopentano (1.0 mililitros) durante 4 horas a 110°C. Se agrega 1-yodociclopentano (0.5 mililitros), y la mezcla se calienta durante otras 4 horas a 120°C. Después de enfriarse, el solvente se evapora, y el residuo se suspende en acetona, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). El residuo sólido se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice con CH₂Cl₂/MeOH = 9:1 como la fase móvil. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se evaporan. El residuo se suspende en dietiléter, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo amarillo con un p.f. 183-185°C, R_f = 0.35 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1).

B. Yodhidrato de metiléster del ácido 4-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-benzoico

Se suspende 1-ciclopentil-4-(4-metoxicarbonil-fenil)-piridinio; bromuro (1.27 milimoles), en metanol (8 mililitros), y se agrega óxido de platino (50 miligramos). La mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno a presión normal hasta que haya cesado el consumo. El catalizador se filtra, y el filtrado se evapora. El residuo se suspende en dietiléter/pentano, y el

1283

sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo pálido con un p.f. 204-210°C, Rf = 0.27 (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5).

C. Clorhidrato del ácido 4-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-benzoico

Se disuelve yodhidrato de metiléster del ácido 4-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-benzoico (1.06 milimoles) en HCl 4N (5 mililitros), y se calienta bajo reflujo durante 10 horas. Después de enfriarse, el solvente se evapora, y el residuo se suspende en acetona, y el sólido se filtra, se lava con acetona, y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo gris-castaño con un p.f. >270°C.

D. N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-benzamida

Se disuelven cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico (0.74 milimoles), clorhidrato del ácido 4-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-benzoico (0.74 milimoles), HOBT (0.74 milimoles), WSCD (0.74 milimoles), y trietilamina (0.74 milimoles) en dimetilformamida (5 mililitros), y se agitan durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en una mezcla de agua y carbonato de sodio (para asegurar condiciones básicas), y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora.

179 X₃

4-31320/P1

El residuo se suspende en dietiléter, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo blanco con un p.f. 233-234°C, $R_f = 0.34$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (con NH_3 3H) = 9.1).

$^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) : 1.2-1.85 (m, 20H); 1.9-2.15 (m, 4H); 2.4-2.6 (m, 2H); 3.05 (d, 2H); 4.0 (d, 2H), 7.35 (d, 2H); 7.8 (d, 2H), 7.9 (s, 1H); 8.5 (m, 1H).

Ejemplo 11: N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida

A. 4-fenil-1-metil-piperidina

Se suspenden 4-fenilpiperidina (12.4 milimoles) paraformaldehído (24.8 milimoles), y tetraisopropoxititanio (12.4 milimoles) en 1,2-dimetoxietano (20 mililitros), y se calientan a 60°C durante 30 minutos, y se agitan a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. Se agrega borohidruro de sodio (12.4 milimoles) en porciones, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y a 60°C durante 3 horas adicionales. Después de enfriarse, el solvente se evapora, y el residuo se disuelve en una mezcla de amoníaco acuoso (60 mililitros) y acetato de etilo, y se filtra cuidadosamente. La mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, y se evaporan. Se obtiene un aceite castaño pálido.

B. Metiléster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-benzoico

130

Se disuelve 4-fenil-1-metilpiperidina (9.9 milimoles) en CH_2Cl_2 (60 mililitros), y se agrega por goteo cloruro de oxalilo (39.6 milimoles) de -20°C a -10°C . Después de la adición de cloruro de oxalilo, se agrega tricloruro de aluminio (260 milimoles) en porciones a -10°C . La mezcla se agita a -10°C durante 1.5 horas. Luego se remueve el baño de enfriamiento, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante otras 2 horas. La mezcla se enfría nuevamente a -0°C , y se agrega por goteo metanol (30 mililitros). Después de que se termina la adición de metanol, se remueve el baño de enfriamiento, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de carbonato de sodio acuoso (para asegurar condiciones básicas) y acetato de etilo, y la suspensión se filtra cuidadosamente. El filtrado se extrae tres veces con acetato de etilo, y el extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$ como la fase móvil. Las fracciones que contienen el producto se combinan y se evaporan. Se obtiene un aceite amarillo pálido con $R_f = 0.29$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$).

C. Clorhidrato del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-benzoico

Se disuelve metiléster del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-benzoico (4.55 milimoles) en HCl 4N (10

B1 X24

mililitros), y se calienta bajo reflujo durante 8 horas. Después del enfriamiento, el solvente se evapora, y el residuo se suspende en acetona, y el sólido se filtra, se lava con acetona, y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo castaño pálido con un p.f. >270°C.

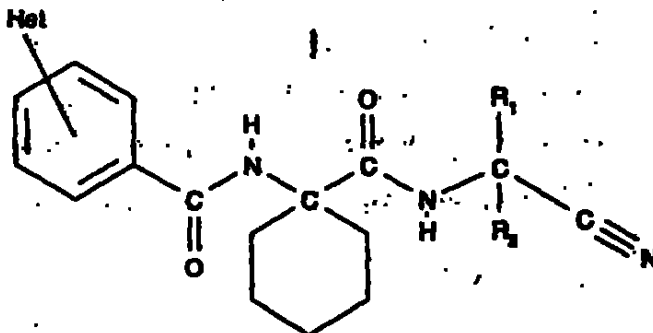
D. N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida

Se disuelven cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico (0.98 milimoles), clorhidrato del ácido 4-(1-metil-piperidin-4-il)-benzoico (0.98 milimoles), HOBT (0.98 milimoles), WSCD (0.98 milimoles), y trietilamina (0.98 milimoles) en dimetilformamida (5 mililitros), y se agitan durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en una mezcla de agua y carbonato de sodio (para asegurar condiciones básicas), y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se suspende en dietiléter/pentano, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo blanco con un p.f. 215-217°C (CH₂Cl₂/MeOH (con NH₃ 3N) = 9:1).

¹H-RMN (d6-DMSO): 1.2-1.3 (m, 1H); 1.4-1.8 (m, 11H); 1.85-2.0 (m, 2H); 2.05-2.2 (m, 5H); 2.55 (m, 1H); 2.95 (d, 2H); 4.0 (d, 2H), 7.35 (d, 2H); 7.8 (d, 2H), 7.9 (s, 1H); 8.15 (m, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

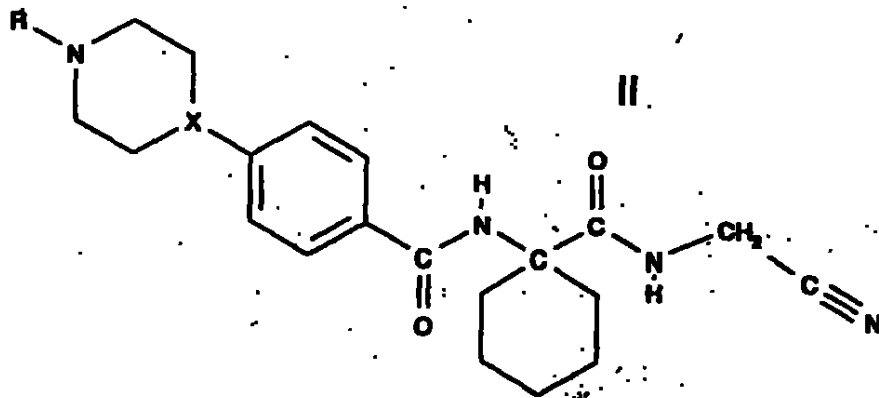


en donde:

R₁ y R₂ son independientemente H o alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono, o R₁ y R₂, junto con el átomo de carbono con el que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, y

Het es un sustituyente heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, en el entendido de que Het no sea 4-pirrol-1-ilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la fórmula II, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde X es CH ó N, y

R es alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono, arilo de 5 a 10 átomos de carbono-alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado a partir de:

N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;

N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzamida;

N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-[4-(1-propil)-piperazin-1-il]-benzamida;

N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzamida;

134/52

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(4-bencil-piperazin-1-il)-benzamida;

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida;

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida;

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-benzamida;

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-isopropil-piperidin-4-il)-benzamida;

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-benzamida; ó

N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida.

4. N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-[4-(1-propil)-piperazin-1-il]-benzamida, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para utilizarse como un producto farmacéutico.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, como un ingrediente activo.

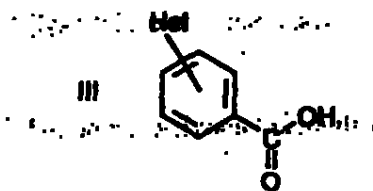
7. Un método para el tratamiento de un paciente que sufra de, o que sea susceptible a, una enfermedad o condición

135x38

médica en donde esté implicada la catepsina K, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 al paciente.

8. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad o condición médica en donde esté implicada la catepsina K.

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I, el cual comprende acoplar el derivado del ácido benzoico sustituido por Het correspondiente de la fórmula III:



en donde Het es como se define en la reivindicación 1, con cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico.

9. Todos los compuestos, procesos, métodos, y usos sustancialmente novedosos como se define anteriormente en la presente con referencia particular a los Ejemplos