



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Indicaciones: 00000000 00000000

Folios: 10

Fecha: 2001-02-12 15:42:13

Trámite: 002 Patente, D. 1 Biotecnol. 411 PRE-ANAL.

Dependencia: 0000 00000000 00000000 00000000

Industria y Comercio 01 10100
SUPERINTENDENCIAFORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

SOLICITUD DE



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

SOLICITANTE
(71)Nombre: NOVARTIS AG
Dirección: Schwarzwaldallee 215,
Teléfono: Fax 3 227 532
E-mail:
Domicilio: 4050 Basel, Suiza

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO
(72)Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE
Dirección: Cra 11A No 94-76 (Of 305)
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: escobaru@elatio.net.co

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número: 39 779 462 T P 68226

INVENTOR (73)

Nombre: MARTIN MISBACH
Dirección: Hofstrasse 15, 8073
Teléfono: Fax:
E-mail:
Domicilio: Gpf Oberdorf, Suiza

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otros ☐

Número

TÍTULO (54)

INHIBIDORES DEL METILO DE DIPEPTIDO CATEPSINA K

6 Clasificación Internacional (51)

A 61K 31/166, 31/445

7 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Gran Bretaña

(32) Fecha

Febrero 10, 2000

(31) Número de Solicitud

00031112

8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los

6 meses



12 meses



18 meses



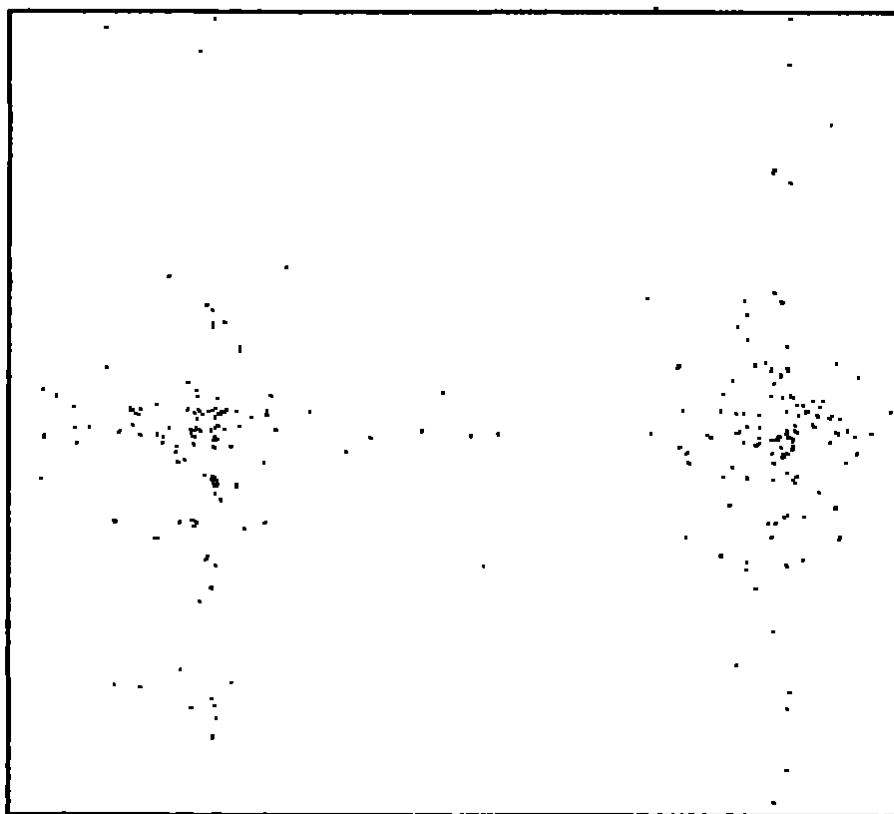
otros



9 Comprobante de pago No. 01 - 6334

Fecha: Febrero 6, 2001

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por la reivindicación de prioridad No. 01 - 7,664 de febrero 9, 2001
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica No. 17.398
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .

11 FIGURA CARACTERISTICANOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.288

2429

2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

Radicación : 01010168 00000000

Folios: 60

Fecha (AMD): 2001-02-12 13:42:13

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAR 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 6,334
FECHA : FEBRERO 6 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3033261	05/02/2001	6,352,640.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
	TOTAL :	356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 01010168 68000000 Folios: 60
 Fecha (APD): 2001-02-12 15:42:13
 Trámite: 002 PATENTE D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 7,664
 FECHA : FEBRERO 9 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3032528	08/02/2001	1,500,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30003-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
	TOTAL :	100,000.00

SON: CIEN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Conmutador: 382 0840
 Fax: 350 5220
 e-mail: Info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
NOVARTIS AG, sociedad constituida de
conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en
4058 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para
la invención titulada " **INHIBIDORES DEL
NITRILO DE DIPEPTIDO CATEPSINA K**".

Clase: A 61.


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén
T.P. 68.228
Cod. 5376

INHIBIDORES DEL NITRILLO DE DIPEPTIDO CATEPSINA K

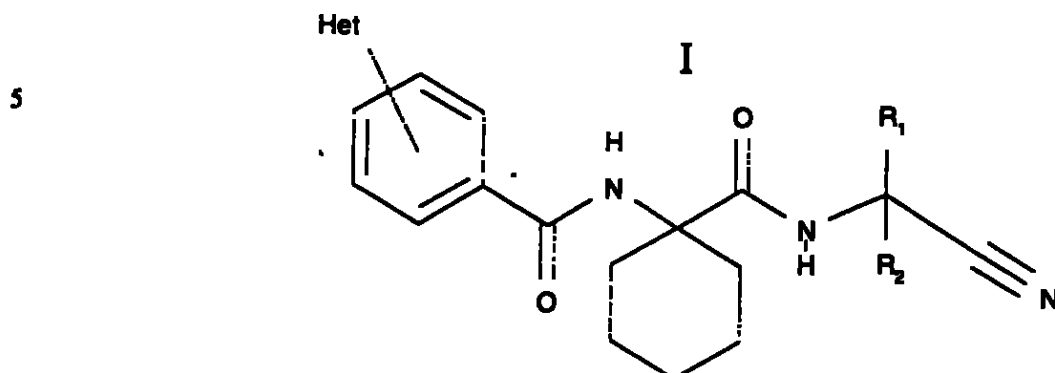
Esta invención se refiere a inhibidores de cisteína-proteasas, en particular a inhibidores del nitrilo de dipéptido catepsina K, y a su uso farmacéutico para el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones médicas en donde esté implicada la catepsina K.

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.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención

proporciona un compuesto de la fórmula I, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



10 en donde:

R_1 y R_2 son independientemente H o alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono, o R_1 y R_2 , junto con el átomo de carbono con el que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, y

15 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.

20 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 selecciona-

25

dos 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.

5 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 oxilo, amino, alquilamino opcionalmente sustituido, dialquilamino opcionalmente sustituido, arilo, o heterociclilo), alcoxilo de 1
10 a 4 átomos de carbono.
15

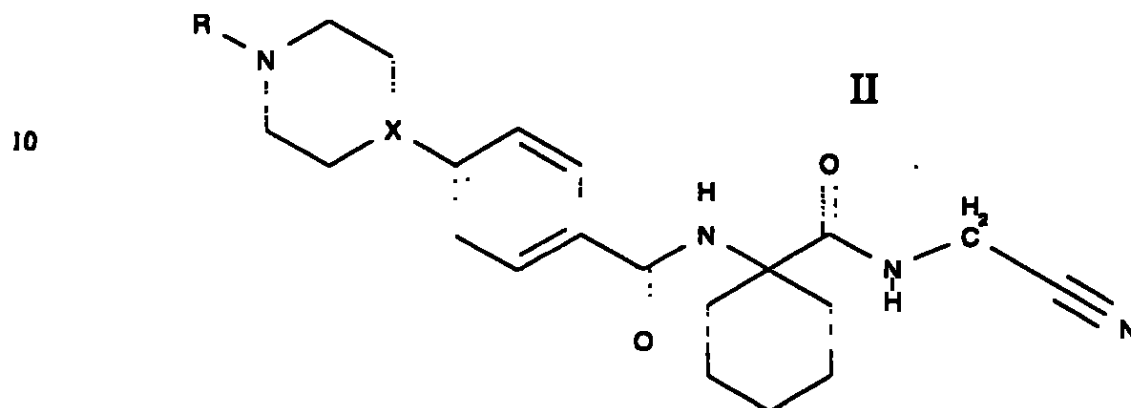
De preferencia, Het está sustituido en un átomo de nitrógeno, más preferiblemente está monosustituido en un átomo de nitrógeno.

Los sustituyentes preferidos para Het son alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo inferior de 1 a 7
20 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,
25

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 R_1 como R_2 son H.

5 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:



15 en donde X es CH ó N, y

R es H, alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono, alcóxido 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.

20

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 alcóxido inferior de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo inferior de 1 a 7 átomos de

25

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.

5 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:

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

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

 N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(4-etil-15 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;

20 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-25 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;

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

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

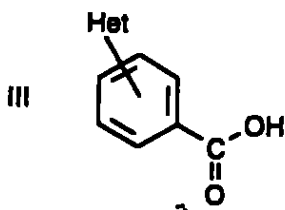
N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(piperidin-10 4-il)-benzamida.

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.

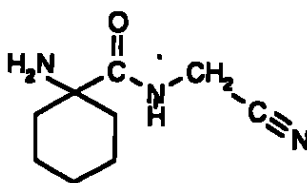
Los Compuestos de la Invención se pueden preparar mediante el acoplamiento del derivado de ácido benzoico sustituido por Het correspondiente con cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico. Por ejemplo, el derivado de ácido benzoico, de preferencia en la forma de su clorhidrato, se mezcla con cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico, por ejemplo en la presencia de HOBT (1-hidroxibenzotriazol), 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 prefe-
15
20
25

rencia bajo condiciones ligeramente básicas, seguido por extracción con solvente, por ejemplo con acetato de etilo, secado del extracto, por ejemplo sobre sulfato de sodio, evaporación del solvente, y filtración. Se pueden utilizar procedimientos y reactivos alternativos; por ejemplo, como se describen posteriormente en la presente, en los ejemplos.

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-aminoacetonitrilo. Por ejem-

plo, el ácido FMOC-1-amino-ciclohexancarboxílico, por ejemplo con HOBT y WSCD, se agrega a una solución de 2-aminoacetonitrilo y trietilamina en dimetilformamida, y la mezcla se agita a 25°C durante la noche. La cianometilamida del
5 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
10 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,
15 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
20 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
25 ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquilsulfónicos

(de 1 a 4 átomos de carbono) (por ejemplo ácido metansulfónico), o ácidos arilsulfónicos, que estén insustituidos 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, y la reacción se
5 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.
10 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
15 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 involucran infección por organismos, tales como
20 *pneumocystis carinii*, *trypanoma cruzi*, *trypanoma brucei*, *crithidia fusiculata*, 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 enfer-
25 medades 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, 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 farmaco-

lógicas *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 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 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 menissectomía 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 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 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
5 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
15 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).

De una manera alternativa, se puede utilizar tetrahidrofurano como el solvente, y 1-cloro-3,5-dimetoxitriazina (CDMT) como el activador, junto con N-metilmorfolina (NMM) du-
25

rante la reacción de acoplamiento; en cuyo caso, el producto se puede recuperar mediante la adición de acetato de isopropilo y agua, separación de la fase orgánica, seguida por lavado con salmuera, evaporación parcial del solvente, recuperación del
5 producto cristalizado mediante filtración, y secado.

C. Cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico

La cianometilamida del ácido FMOC-1-amino-ciclohexancarboxílico (248 milimoles) se disuelve en dimetil-
10 formamida (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 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
15 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. $R_f = 0.26$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95.5$).
20 ^1H -RMN (d_6 -DMSO): 1.05-1.80 (m, 10 H); 4.0 (br. s, 2H); NH, señal muy amplia.

De una manera alternativa, se puede utilizar tetrahidrofurano en lugar de dimetilformamida, y dietilamina en lugar de piperidina, en el paso de desprotección de FMOC.

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

A. Metiléster del ácido 4-piperazin-1-il-benzoico

Se disuelve 1,4-cianofenilpiperazina (11 milimoles) en 15 mililitros de una mezcla de ácido sulfónico concentrado y metanol (5N), y se agita en un tubo sellado a 110°C durante 3 horas. Después de la evaporación del solvente, el residuo se disuelve en agua y se extrae con acetato de etilo. La adición de carbonato de sodio a la fase de agua hasta un pH = 9, da como resultado la precipitación de un sólido blanco, el cual se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo blanco con Rf = 0.59 (CH₂Cl₂/MeOH (+NH₃ 3N) = 9.1).

B. Clorhidrato del ácido 4-piperazin-1-il-benzoico

Se disuelve metiléster del ácido 4-piperazin-1-il-benzoico (17 milimoles) en HCl 6N (25 mililitros), y se calienta bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfría en un baño de hielo hasta 0-4°C, y el material sólido formado se filtra, se lava con acetona, y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo blanco con p.f. >240°C.

C. Ácido 4-(4-FMOC-piperazin-1-il)-benzoico

Se disuelve clorhidrato del ácido 4-piperazin-1-il-benzoico (10.5 milimoles) en 15 mililitros de dioxano y 11.6 mililitros de NaOH (2N), y se enfría a 0°C. De una manera si-

multánea, se agregan por goteo cloruro de FMOC (11.6 milimoles) en dioxano (5 mililitros), y di-isopropiletilamina (11.6 milimoles) en dioxano (5 mililitros) durante 20 minutos a 0°C, y la mezcla se agita durante 15 minutos, y luego se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante la noche. La mezcla se diluye con agua (50 mililitros), y se extrae dos veces con dietiléter. La fase de agua se acidifica con HCl acuoso (4N) a 0-4°C, y el material sólido formado se filtra, se lava con agua, y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo blanco con $R_f = 0.2$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95:5$).

D. N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(4-FMOC-piperazin-1-il)-benzamida

Se disuelven cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico (8.3 milimoles), ácido 4-(4-FMOC-piperazin-1-il)-benzoico (8.3 milimoles), HOBT (8.3 milimoles), y WSCD (8.3 milimoles) en dimetilformamida (20 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 (acetato de etilo/hexano = 4:1) como la fase móvil. Las fracciones que contienen el pro-

ducto 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. 192-194°C, $R_f = 0.26$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95:5$).

5

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

Se disuelve N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(4-FMOC-piperazin-1-il)-benzamida (4.4 milimoles) en dimetilformamida (15 mililitros), se agrega piperidina (4.4 milimoles), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregan cuatro gotas adicionales de piperidina, y la mezcla se agita durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en agua y acetato de etilo, y la suspensión se filtra y el filtrado se acidifica con HCl 4N, y luego se extrae con acetato de etilo. Se agrega una solución saturada de carbonato de sodio para hacer la fase de agua básica, y la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. La fase de agua se satura con cloruro de sodio, y se extrae tres veces con acetato de etilo nuevamente. Las fracciones orgánicas se secan sobre sulfato de sodio, y el solvente se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación sobre gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (con NH_3 3N) = 95:5 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 se-

25

ca (al vacío). Se obtiene un polvo blanco con un p.f. 206-210°C, Rf = 0.28 (CH₂Cl₂/MeOH (con NH₃ 3N) = 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); 2.8 (m, 4H); 3.15 (m, 4H); 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-metil-piperazin-1-il)-benzamida

10 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
15 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 CH₂Cl₂/MeOH = 95:5) como la fase móvil. Las fracciones que contienen el pro-
20 ducto 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 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).

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

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 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).

25 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).

5 **Ejemplo 3: 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
10 (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 sul-
15 fato 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).

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

Se disuelve metiléster del ácido 4-(4-etil-piperazin-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 fil-
25 tra, se lava con acetona, y se seca (al vacío). Se obtiene un

polvo gris con un p.f. $>270^{\circ}\text{C}$, $R_f = 0.08$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$).

C. n-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzamida

5 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 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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (con NH_3 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.

15

20 ^1H -RMN (d_6 -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 4: 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

5 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
10 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).

15 Se puede utilizar Cs₂CO₃ en lugar de K₂CO₃ en el procedimiento anterior.

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

20 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 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
25 obtiene un polvo pálido con un p.f. >270°C, Rf = 0.19

(CH₂Cl₂/MeOH = 9:1).

De una manera alternativa, el producto del ácido 4-[4-(1-propil)-piperazin-1-il]-benzoico se puede producir como una sal interna con ácido acético. Por ejemplo, el metiléster
5 del ácido 4-[4-(1-propil)-piperazin-1-il]-benzoico se suspende en agua/metanol a 70°C, y se hidroliza mediante la adición de un equivalente de NaOH; la solución se filtra para quedar transparente, y el producto se precipita mediante la adición de un equivalente de ácido acético, se filtra, y se seca.

10

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-
15 [4-(1-propil)-piperazin-1-il]-benzoico (22 milimoles), HBT (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
20 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
25 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 (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).

En un procedimiento alternativo, la sal interna de ácido acético del ácido 4-[4-(1-propil)-piperazin-1-il]-benzoico se trata en acetonitrilo con HBT, NMM, y diisopropilcarbodi-imida (DICI), y después de agitar durante 1 hora a 40°C, se agrega una solución de cianometilamida del ácido 1-amino-ciclohexancarboxílico en acetonitrilo. Al terminarse la reacción, el producto se precipita mediante la adición de agua a la mezcla de reacción, se filtra, y en seguida de la digestión con etanol, se seca para obtener el producto final.

Ejemplo 5: 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 (N^2). 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
5 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 ($CH_2Cl_2/MeOH = 95:5$) como la fase móvil. Las fracciones que contienen el pro-
10 ducto 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 $R_f = 0.23$ ($CH_2Cl_2/MeOH = 95:5$).

15 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
20 enfría en un baño de hielo a $0-4^\circ C$, 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. $>270^\circ C$, $R_f = 0.08$ ($CH_2Cl_2/MeOH = 9:1$).

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-
 5 (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
 10 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
 15 p.f. 218-220°C, Rf = 0.28 (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).

20

Ejemplo 6: Síntesis de N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(4-bencil-piperazin-1-il)-benzamida

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

Se suspenden tris-(dibencilidenacetona)-dipaladio
 25 (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 (N^2). 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, $R_f = 0.67$ ($CH_2Cl_2/MeOH = 95:5$).

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 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, $R_f = 0.18$ ($CH_2Cl_2/MeOH = 95:5$).

20

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

25

(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, 10 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).

15

Ejemplo 7: 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 suspenden 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 cromatogra- 25

fía por evaporación sobre gel de sílice con (CH_2Cl_2 , primero, y luego $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 15:1$) 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
5 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 mili-
10 litros), 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 filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo con un p.f. 95-97°C.

15

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
20 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 CH_2Cl_2 . El extracto se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se suspende en dietilé-
25 ter/pentano, y el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se ob-

tiene un polvo con un p.f. 103-105°C.

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

5 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 se-
10 ca (al vacío). Se obtiene un polvo con un p.f. >270°C, Rf = 0.35 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1).

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

15 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 du-
20 rante 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 extrac-
to combinado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El
25 residuo se purifica mediante cromatografía por evaporación so-

bre gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 92.5:7.5$ 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
5 p.f. $166-168^\circ\text{C}$, $R_f = 0.37$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$).

^1H -RMN (d_6 -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).

10

Ejemplo 8: Síntesis de N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida

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

Se disuelven 4-fenilpiperidina (87 milimoles) y piridina (96 milimoles) en CH_2Cl_2 seco (100 mililitros), y se agrega por goteo cloruro de acetilo (96 milimoles) en CH_2Cl_2 (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
15 CH_2Cl_2 . 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).
20

B. Ácido 4-piperidin-4-il-benzoico

25 Se disuelve 1-(4-fenil-piperidin-1-il)-etanona (84

milimoles) en CH_2Cl_2 (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 CH_2Cl_2 . 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 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. $>270^\circ\text{C}$.

20 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 $R_f = 0.18$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$).

5

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 condiciones básicas), y se extrae tres veces con acetato de etilo. El extracto combinado se seca sobre sulfato de sodio y se evapora.

10 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

15 con $R_f = 0.35$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$).

20

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

25

enfria 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 castaño con un p.f. >270°C, Rf = 0.08 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1).

5

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 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, Rf = 0.34 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1).

20

¹H-RMN (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).

25

Ejemplo 9: Síntesis de N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-benzamida

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 pálido con un p.f. 201-205°C, Rf = 0.28 (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5). Este polvo es una mezcla de metiléster del ácido 4-carboxibencenborónico y el anhídrido dimérico del 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 milimoles) 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 va-

cío). Se obtiene un polvo castaño pálido con un p.f. 99-101°C, Rf = 0.39 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 95:5).

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

5 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.
10 de 170-171°C, Rf = 0.22 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 9:1).

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

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
20 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
25 un aceite amarillo pálido con Rf = 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°C.

10

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

15
20
25

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, Rf = 0.42 (CH₂Cl₂/MeOH (con NH₃ 3N) = 9:1).

5 ¹H-RMN (d₄-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).

10 **Ejemplo 10: N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(1-isopropil-piperidin-4-il)-benzamida**

A. 1-isopropil-4-(4-metoxycarbonil-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).

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

Se suspende 1-isopropil-4-(4-metoxycarbonil-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 ha-

ya 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).

5

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
10 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.

15

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

Se disuelven cianometilamida del ácido 1-aminociclohexancarboxílico (0.95 milimoles), clorhidrato del ácido
20 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
25 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).

10

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

A. 1-ciclopentil-4-(4-metoxycarbonil-fenil)-piridinio; bromuro

15 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
20 el sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo
25

amarillo con un p.f. 183-185°C, Rf = 0.35 (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1).

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

5 Se suspende 1-ciclopentil-4-(4-metoxycarbonil-fenil)-
piridinio; bromuro (1.27 milimoles), en metanol (8 mililitros),
y se agrega óxido de platino (50 miligramos). La mezcla se agi-
ta en una atmósfera de hidrógeno a presión normal hasta que ha-
ya cesado el consumo. El catalizador se filtra, y el filtrado
10 se evapora. El residuo se suspende en dietiléter/pentano, y el
sólido se filtra y se seca (al vacío). Se obtiene un polvo pá-
lido con un p.f. 204-210°C, Rf = 0.27 (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5).

C. Clorhidrato del ácido 4-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-
15 **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
20 suspende en acetona, y el sólido se filtra, se lava con aceto-
na, 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-
25 **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
5 (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. El residuo se
10 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 , 3N) = 9:1).

^1H -RMN (d_6 -DMSO): 1.2-1.85 (m, 20H); 1.9-2.15 (m, 4H); 2.4-2.6
15 (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).

Ejemplo 12: N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida

20 **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
25 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 amoniaco 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.

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

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 ex-

tracto 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 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. $>270^\circ\text{C}$.

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
5 (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).

10

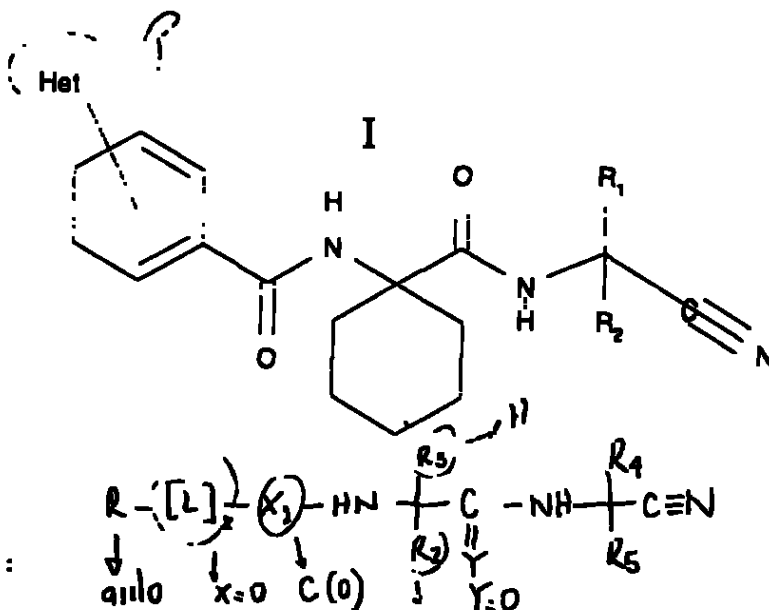
De una manera similar, se obtiene N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(piperidin-4-il)-benzamida sustancialmente como se describe anteriormente en el Ejemplo 12; por ejemplo, omitiendo el paso A, e iniciando el procedimiento de
15 síntesis en el paso B, utilizando 4-fenilpiperidina como el material de partida.

REIVINDICACIONES

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

5

10

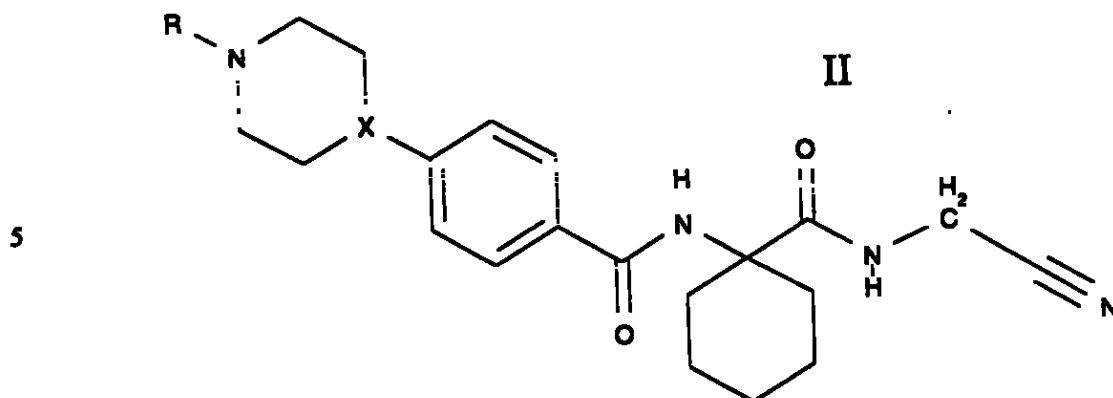


R_1 y R_2 son independientemente H o alquilo inferior de 1 a 7 átomos de carbono, o R_1 y R_2 , junto con el átomo de carbono con el que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, y

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

25

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

10 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.

15 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-carbamoil)-ciclohexil]-4-(piperazin-1-il)-benzamida;

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

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

25 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;

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

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

10 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;

15 N-[1-(cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida, 6

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

20 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.

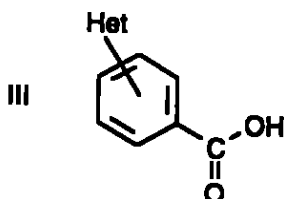
25 6. Una composición farmacéutica que comprende un

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 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.

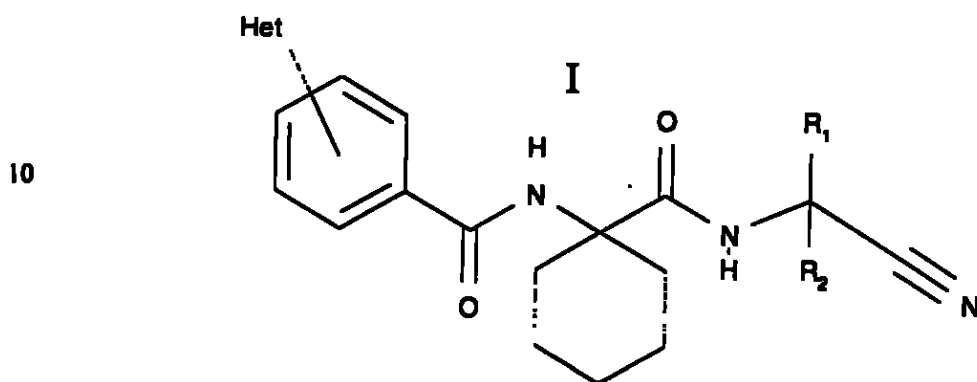
9. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I, o una sal o éster del mismo, el cual comprende acoplar el derivado del ácido benzoico sustituido por Het correspondiente de la fórmula III:



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

RESUMEN

Se proporcionan inhibidores del nitrilo de dipéptido
 5 catepsina K de la fórmula I, y sales o ésteres farmacéuticamen-
 te aceptables de los mismos:



15 en donde:

R_1 y R_2 son independientemente H o alquilo inferior de
 1 a 7 átomos de carbono, o R_1 y R_2 , junto con el átomo de car-
 bono con el que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo
 de 3 a 8 átomos de carbono, y

20 Het es un sustituyente heterocíclico que contiene ni-
 trógeno opcionalmente sustituido, útiles, por ejemplo, para el
 tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad o con-
 dición médica en donde esté implicada la catepsina K.

25

* * * * *

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Descripción de la invención ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Indicacion : 01000160 00000000

Folios: 60

Fecha Fecha (UTC): 2011-02-12 15:42:13

Tramite : 002 PATENTES D - 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2030 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

**INFORME DE PROTOCOLO**

Expediente 01-10168.

Fecha: 29 de Marzo del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 16 de Abril de 1997,
del folio 90.643 al folio 90.650
del libro de Protocolo N° 311, obra el
poder N° 17398 conferido por NOVARTIS AG
(NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC)
domiciliado(a) en Basilea, Suiza.
al doctor Jimena Escobar Uribe y/o Ignacio
Escobar Uribe.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado 202022.

60-83



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctora
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderada

REFERENCIA:	Radicación No.	01-10168
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1006
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 ABR. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió, un certificado de la fecha de presentación y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia