

PETITORIO


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA



01 10859

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Asignación : 01010639 01200000 Folios: 15/
 Fecha (REC): 2001-02-13 15:34:42
 Trámite : 642 PATENTES D 1 REGISTRAR 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE.
 2000-3

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.			
2 LICITANTE (71)	Nombre: AstraZeneca AB, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suecia. ✓ Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia. ✓ Teléfono: 3 264270 Fax: 2 126426 E-mail: jllico@lloredacamacho.com Domicilio: Suecia ✓		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA ✓ Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, Colombia ✓ Teléfono: 3264270 Fax: 2126426 E-mail: jllico@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número <u>17.159.681</u> TP <u>10.784</u>
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: Walpole Christopher y Yang Hue ✓ Dirección: Ambos residentes de Astrazeneca R& D Montreal, 7171 Frederick-Banting, St. Laurent, Quebec, H4S 1Z9, Canada Teléfono: 3 264270 Fax: 2 126426 E-mail: jllico@lloredacamacho.com Domicilio: Canada ✓		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
5 TITULO (54) "NUEVOS COMPUESTOS DE PIPERIDINA-4,2'(1'H)-QUINAZOLINA, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN Y PROCESO PARA SU PREPARACIÓN"			
6 Clasificación Internacional (51) <u>A.61.K 31/517</u>			
7 Prioridad SI ☒ NO ☐ D. 486	(33) País de Origen <u>SE</u>	(32) Fecha <u>14-02-00</u> ✓	(31) Número de Solicitud <u>0000477-0</u> ✓
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los: 6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐			
9 Comprobante de pago No. <u>5.826 Y 5.820</u> Fecha <u>05-02-01</u>			

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

14 AGO. 2001

10

ANEXOS

- ☒ 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 reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Representación legal si fuere el caso
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad. SE 0000-477-0
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad. Gabriel Rueda Chadid
- ☐ 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 12x12.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681

T.P. 10.784

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01010639 00000000 Folios: 151
Fecha (RSD): 2001-02-13 15:34:42
Trámite : C02 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176038-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 5,926
FECHA : FEBRERO 5 DE 2001

***** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Mo. PASO	FECHA PASO	Mo. PASO
LLORCA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2765332	05/02/2001	5,708,120.00

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

CANT. IDENTIFICADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN RU	100,000.00
	TOTAL :	100,000.00

OTRO: CERO 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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

3

Superintendencia Industria y Comercio

Indicacion : 01010059 06300000

Folios: 151

Fecha (AMD): 2001-02-13 15:34:42

Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Origen: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800076005-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 5,820
FECHA : FEBRERO 5 DE 2001

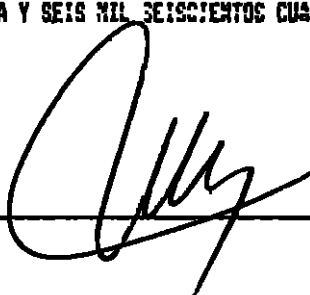
**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nc. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORCA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2765232	05/02/2001	5,349,120.00

***** CONCEPTO *****

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

CCM: 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@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

4

ANEXO

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

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

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

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

5

Se proveen nuevos compuestos de fórmula (I)



Los compuestos son inhibidores de la enzima óxido nítrico sintasa.

6

“NUEVOS COMPUESTOS DE PIPERIDINA-4,2’(1’H)-QUINAZOLINA, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN Y PROCESO PARA SU PREPARACIÓN”

Campo de la invención

La presente invención está dirigida a los nuevos espirociclos derivados de la flúoropiperidina que inhiben la isozima inducible de la sintasa del óxido nítrico, procesos para su preparación y ciertos intermedios utilizados en dichos procesos. Adicionalmente, la invención se dirige a las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos nuevos y al uso de tales composiciones en el tratamiento de una variedad de condiciones médicas, en particular el dolor.

Antecedentes de la invención

En las células de los mamíferos, el óxido nítrico es generado por el grupo guanidino de L-arginina tras su conversión en citrulina, una reacción que es catalizada por la enzima sintasa del óxido nítrico (Moncada et al., Pharm. Rev. 43: 109-142 (1991)); Langrehr et al., J. Clin. Invest. 90: 679-683 (1992)). El óxido nítrico sintasa (NOS) ocurre en tres isoformas distintas (Kerwin et al., Med. Res. Rev. 14: 23 (1994)). Dos de las isoformas son producidas constitutivamente en células endoteliales (eNOS) y en células cerebrales (bNOS; también conocidas como NOS neuronal, nNOS) respectivamente. La expresión de la tercera isoforma (iNOS) es inducida en una variedad de células diferentes en respuesta a endotoxinas o citocinas. El óxido nítrico generado como resultado de la actividad del iNOS parece, *inter alia*, proteger al huésped, contribuyendo con la muerte de bacterias, hongos y células tumorales.

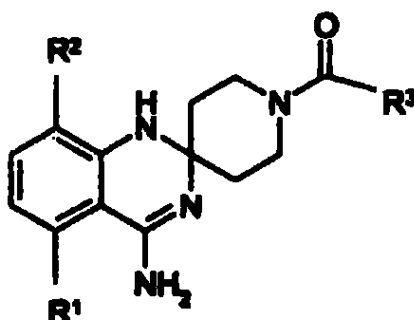
El óxido nítrico celular excesivo generado del iNOS juega un importante papel en la patogénesis de muchas enfermedades. En particular, el óxido nítrico parece contribuir con las enfermedades inflamatorias y autoinmunes tales como la artritis reumatoidea, osteoartritis, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de intestino irritable y esclerosis múltiple (McInnes et al., J. Exp. Med. 184: 1519-1524 (1994); Sakurai et al., J. Clin Invest 96: 2357-2363 (1994)). Hay evidencia de que los inhibidores del óxido nítrico

7

sintasa pueden ser útiles en el tratamiento de isquemia cardiovascular, diabetes, falla cardíaca congestiva, aterosclerosis, migraña, asma, isquemia cerebral, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y en el alivio del dolor (Kerwin et al., J. Med. Chem. 38: 4343-4362 (1995); Knowles et al., Biochem. J. 298: 249-258 (1994)). Adicionalmente, los inhibidores NOS pueden ser útiles en combinación con citocinas y como coadyuvante de la inmunosupresión durante el trasplante de órganos (Moncada et al., FASEB J. 9: 1319-1330 (1995); Kilborn et al., Crit. Care Med. 23: 1018-1024 (1995)).

Dado el gran número de enfermedades afectadas por niveles excesivos de óxido nítrico, no es sorprendente que se hayan hecho muchos intentos para desarrollar inhibidores de NOS. Inhibidores con propiedades terapéuticas mejoradas representarían un claro avance en la medicina clínica.

WO 97/14686 revela compuestos nuevos, incluyendo, en una incorporación, compuestos de estructura genérica

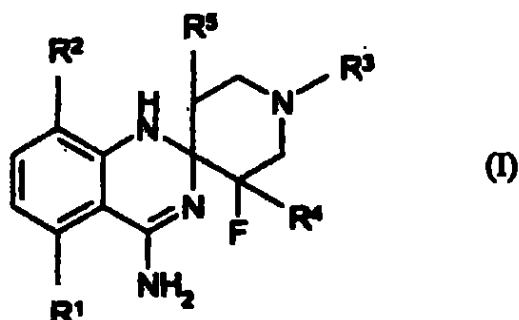


en donde R¹ y R² representan *inter alia*, hidrógeno, alquil C1 a 6 o halógeno; y R³ representa una variedad de mitades cíclicas y acíclicas. Los compuestos tienen actividad inhibitoria de óxido nítrico sintasa.

Sorprendentemente se ha encontrado que ciertos compuestos similares en donde el anillo de espiropiperidina es sustituido por flúor, y por lo tanto los cuales no están dentro del enfoque genérico de WO 97/14686, poseen propiedades inesperadamente ventajosas. Tales compuestos que son útiles en terapia, particularmente en el tratamiento del dolor son el sujeto de la presente solicitud.

Revelaciones de la invención

En un primer aspecto, la invención está dirigida a compuestos nuevos que tienen una estructura de acuerdo con la fórmula general (I)



en donde:

R¹ representa H, F ó Cl;

R² representa H, F ó CH₃;

R³ es seleccionado del grupo consistente en:

- a. H; ó
- b. -CO-X

en donde X representa:

- i) un anillo aromático C₆ a C₁₀, opcionalmente sustituido por uno o más sustitutos seleccionados independientemente de CN, Cl, F, Br, I, CF₃, OCF₃, C₁-C₃ alquil y C₁-C₃ alcoxi;
- ii) un anillo heteroaromático que tiene de 5 a 10 átomos de anillo en donde al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado de entre O, N ó S; y en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido por uno o más sustitutos seleccionados independientemente de entre CN, Cl, F, Br, I, CF₃, OCF₃, C₁-C₃ alquil y C₁-C₃ alcoxi; ó

9

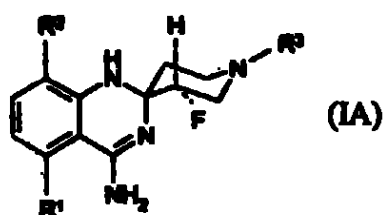
iii) $C_1 - C_6$ alcoxi ó $-O-(CH_2)_n$ -fenil, en donde n representa un entero 0 a 3;

y tanto R^4 como R^5 representan H; ó R^4 representa H y R^5 representa F; ó R^4 representa F y R^5 representa H;

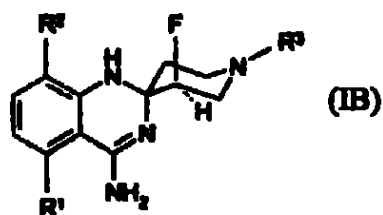
y diastereómeros, enantiómeros, racematos y tautómeros resultantes y sales resultantes farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente tanto R^4 como R^5 representan H. En este caso, los compuestos de fórmula (I) existen como pares de diasteroisómeros racémicos (diasterómeros) que pueden ser convenientemente separados mediante cromatografía normal o de fase reversa en sílica gel o matriz C18. Estos diasterómeros difieren en la orientación relativa del átomo de flúor en la posición 3 del anillo de piperidina y el átomo de nitrógeno amidina en la posición 4 del anillo de piperidina (cis ó trans relación).

Como se utiliza aquí, la expresión "cis" se refiere a un compuesto de fórmula general (IA) en donde el flúor sustituto está en el mismo lado del anillo de piperidina como el átomo de nitrógeno del grupo amidina:



Como se utiliza aquí, la expresión "trans" se refiere a un compuesto de fórmula general (IB) en donde el flúor sustituto está en el lado opuesto del anillo de piperidina al átomo de nitrógeno del grupo amidina:



Cada diastereómero (IA) ó (IB) pueden ser luego separados en dos enantiómeros constituyentes mediante métodos tales como quiral HPLC. A menos que se indique algo diferente, todas las estructuras reveladas y discutidas aquí, pretenden abarcar todas las formas diastereoisoméricas y enantioméricas.

Preferiblemente R^1 y R^2 independientemente representan H ó F.

Cuando R^4 y R^5 representan ambos H, y R^1 y R^2 representan ambos F, se prefieren isómeros cis.

cuando R^4 y R^5 representan ambos H y R^1 representa F y R^2 representa H, se prefieren trans isómeros.

En otras incorporaciones preferidas, R^3 es $-\text{CO}-\text{X}$,

y X se selecciona de entre el grupo que consiste de:

- i) fenil opcionalmente sustituido con CN, Cl, F, Br ó $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil;
- ii) un anillo hetroaromático de 5 o 6 miembros que incorpora uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, N y S, y en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido con CN, Cl, F, Br ó $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil; ó
- iii) $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenil}$, en donde n representa un entero 0 a 3.

Más preferiblemente, R^3 es $-\text{CO}-\text{X}$,

Y X es seleccionado de entre el grupo consistente de:

fenil, furil, tienil, piridil, oxazolil o pirazinil, opcionalmente sustituido con CN, CH_3 ó halógeno.

Aún más preferiblemente, R^3 es $-\text{CO}-\text{X}$,

y X se selecciona de entre el grupo consistente de:

fenil, furil, tienil o piridil, opcionalmente sustituido con CN ó Cl.

Compuestos particulares de la invención incluyen:

cis-1-(4-cianobenzoil)-3-flúorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-1-(4-cianobenzoil)-3-flúorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-1-(4-clorobenzoil)-3-flúorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-1-(4-clorobenzoil)-3-flúorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3-flúorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3-flúorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-3-flúor-1-(4-metilbenzoil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-3-flúor-1-(4-metilbenzoil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-3-flúor-1-(2-furilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-3-flúor-1-(2-furilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-3-flúor-1-(2-tienilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-3-flúor-1-(2-tienilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-3,5'-diflúor-1-(2-tienilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-3,5'-diflúor-1-(2-tienilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-3,5'-diflúor-1-(4-clorobenzoil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-3,5'-diflúor-1-(4-clorobenzoil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

12

cis-3,5'-difluor-1-(4-cianobenzoil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-3,5'-difluor-1-(4-cianobenzoil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-3,5'-difluor-1-(2-furilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-3,5'-difluor-1-(2-furilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-3,5'-difluor-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-3,5'-difluor-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-3,5'-difluor-1-(4-metilbenzoil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-3,5'-difluor-1-(4-metilbenzoil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(-)-(3S, 2'R)-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(+)-(3S, 2'R)-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(-)-(3S, 2'S)-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(+)-(3R, 2'R)-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-1-(4-clorobenzoil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-1-(4-clorobenzoil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

bencil cis-4'-amino-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-1-carboxilato;

bencil trans-4'-amino-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-1-carboxilato;

cis-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-1-(4-cianobenzoil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-1-(4-cianobenzoil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-1-(2-furilcarbonil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-1-(2-furilcarbonil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-1-(2-tienilcarbonil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-1-(2-tienilcarbonil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(+)-(3S, 2'S)-trans-1-(4-cianobenzoil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(-)-(3R, 2'R)-trans-1-(4-cianobenzoil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(+)-(3R, 2'S)-cis-1-(4-cianobenzoil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(-)-(3S, 2'R)-cis-1-(4-cianobenzoil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(3S, 2'S)-trans-1-(4-cianobenzoil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(3R, 2'R)-trans-1-(4-cianobenzoil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-1-(5-ciano-2-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

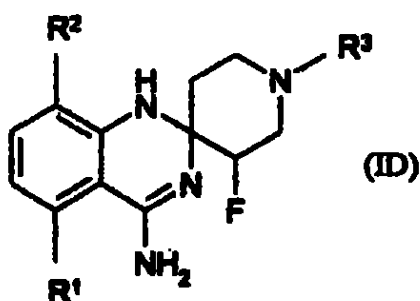
(+)-(3R,2'S)-cis-1-(5-ciano-2-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(-)-(3S,2'R)-cis-1-(5-ciano-2-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-1-(5-ciano-2-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

y sales con adición de ácido resultantes.

En un aspecto la invención incluye compuestos de fórmula (ID)



en donde:

R^1 representa H, F ó Cl;

R^2 representa H, F ó CH_3 ;

R^3 se selecciona de entre el grupo consistente en:

- a) H; ó
- b) $-\text{CO}-\text{X}$, en donde X representa:
 - i) un anillo aromático C6 a C10, opcionalmente sustituido por uno o más sustitutos seleccionados independientemente de entre CN, Cl, F, Br, I, CF_3 , OCF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil y $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcoxi;
 - ii) un anillo heteroaromático que tiene de 5 a 10 átomos de anillo en donde al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado entre O, N ó S; y en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido por uno o mas sustitutos seleccionados independientemente de entre CN, Cl, F, Br, I, CF_3 , OCF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil y $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcoxi; ó
 - iii) $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{-fenil}$, en donde n representa un entero entre 0 y 3.

A menos que se indique lo contrario, el término "C1 a 3 alquil al que nos referimos aquí, denota un grupo alquil de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un grupo alquil cíclico que tiene 3 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen metil, etil, n-propil, i-propil y ciclopropil.

A menos que se indique lo contrario, el término "C1 – 6 alcoxi" al que nos referimos aquí denota un oxígeno sustituto unido a un grupo alquil de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y/o un grupo alquil cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, ciclopropiloxi, ciclopropilmetoxi, ciclopentiloxi, metilciclopentiloxi, ciclopentilmetoxi y ciclohexiloxi.

El término "C1 a 3 alcoxi" debe ser interpretado análogamente.

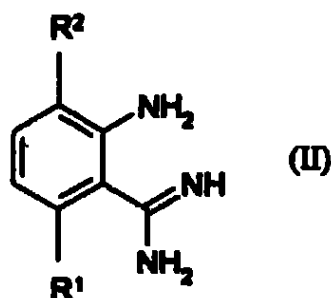
Ejemplos de un "anillo aromático C6 a C10" incluyen fenil, naftil, dihidronaftil, tetrahidronaftil, indanil e indenil.

16
16

Ejemplos de un "anillo heteroaromático que tiene de 5 a 10 átomos de anillo en donde al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado de entre O, N ó S" incluyen furan, pirrol, tiofeno, oxazol, tiazol, imidazol, piridina, pirazina, pirimidina, quinolina e isoquinolina.

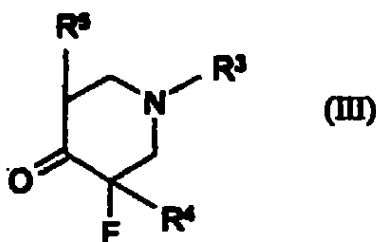
La presente invención incluye compuestos de fórmula (I) en forma de sales, en particular sales con adición de ácido. Sales apropiadas incluyen aquellas formadas tanto con ácidos orgánicos como inorgánicos. Tales sales con adición de ácido serán normalmente farmacéuticamente aceptables aunque sales de ácidos no farmacéuticamente aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. Así, las sales preferidas incluyen aquellas formadas de ácidos hidrocórico, hidrobromico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, trifluoracético, succínico, fumárico, maléico, metanosulfónico y bencenosulfónico.

(a) reaccionando de un compuesto correspondiente de fórmula (I) o una sal resultante



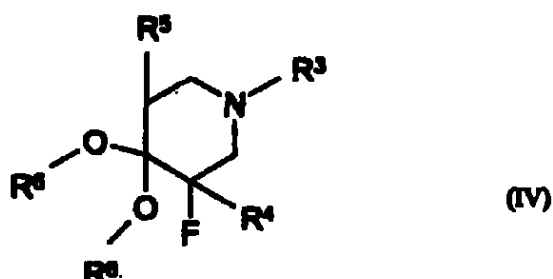
en donde R^1 y R^2 son como se describió antes,

con un compuesto de fórmula (III) o una sal resultante



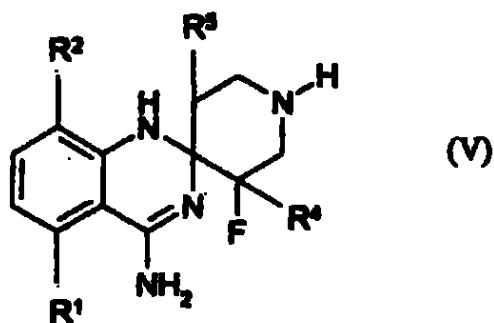
en donde R^3 , R^4 y R^5 son como se definió antes; o

(b) reaccionando un compuesto correspondiente de fórmula (II) o una sal resultante, con un compuesto de fórmula (IV) o una sal resultante



en donde R^3 , R^4 y R^5 son como se definió antes y R^6 representa un grupo C_1-C_3 alquil, o

(c) reaccionando un compuesto correspondiente de fórmula (V) o una sal resultante,



en donde R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se definió antes;

con un compuesto de fórmula $L-CO-X$ en donde X es como se definió antes y L representa un grupo saliente tal como Cl u OH

y convirtiendo donde se desee o sea necesario, el compuesto resultante de fórmula (I), u otra sal resultante en una sal resultante farmacéuticamente aceptable; o convirtiendo el compuesto resultante de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I); y convirtiendo cuando se desee el compuesto resultante de fórmula (I) en un isómero óptico resultante.

18
18

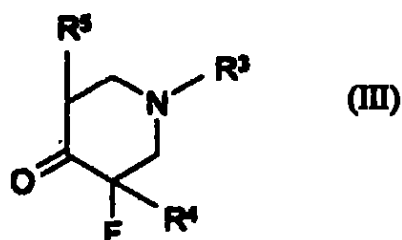
En los procesos (a) y (b), la reacción tendrá lugar al agitar una mezcla de reactivos en un solvente apropiado, por ejemplo un alcohol más bajo tal como el etanol, 2-propanol o ter-butanol, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente. La reacción puede opcionalmente efectuarse bajo una atmósfera de un gas inerte tal como nitrógeno u argón. El tiempo de reacción dependerá inter alia del solvente y de la temperatura de reacción, y puede ser de hasta 48 horas. Típicamente la reacción es monitoreada mediante TLC o HPLC y se continúa hasta que la reacción sea completa. En una incorporación preferida, el solvente es 2-propanol y la reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo.

En el proceso (c), la reacción se realiza reaccionando un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula L-CO-X en un solvente inerte apropiado. Grupos salientes apropiados, L, incluyen hidroxí y halidos, particularmente cloruro. La reacción es generalmente llevada a cabo en presencia de una base. Aditivos básicos potenciales son carbonato metálico, especialmente carbonatos de metal alcalino, óxidos metálicos e hidróxidos, y bases aminas terciarias, tales como trietilamina y diisopropiletilamina. Solventes orgánicos apropiados son aquellos como acetonitrilo, dioxano, N,N-dimetilformamida y diclorometano.

Sales de compuestos de fórmula (I) pueden formarse mediante la reacción de una base libre o una sal, enantiómero, tautómero o un derivado protegido resultante, con uno o más equivalentes del ácido apropiado. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente o medio en el cual la sal es insoluble, o en un solvente en el cual la sal es soluble seguido de la subsecuente remoción del solvente in vacuo o mediante secado en frío. Solventes apropiados incluyen, por ejemplo, agua, dioxano, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano o dietil éter, o mezclas resultantes. La reacción puede ser un proceso metatético o puede llevarse a cabo en una resina de intercambio de iones.

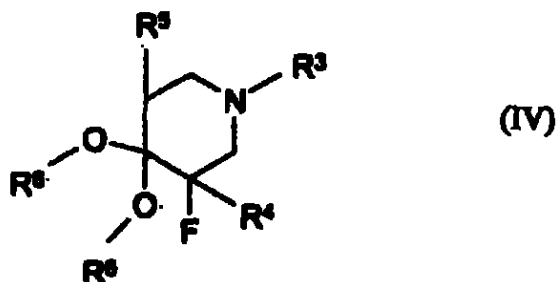
Ciertos intermediarios nuevos de fórmulas (III) y (IV) que son útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I) forman otro aspecto de la invención.

Por lo tanto, también reivindicamos nuevos compuestos de fórmula (III)



en donde R³, R⁴ y R⁵ son como se definió antes, con la salvedad que los compuestos en donde R⁴ y R⁵ representen cada uno H y R³ represente -CO-O-ter-butil caso en el que se niega.

Compuestos nuevos de fórmula (IV)



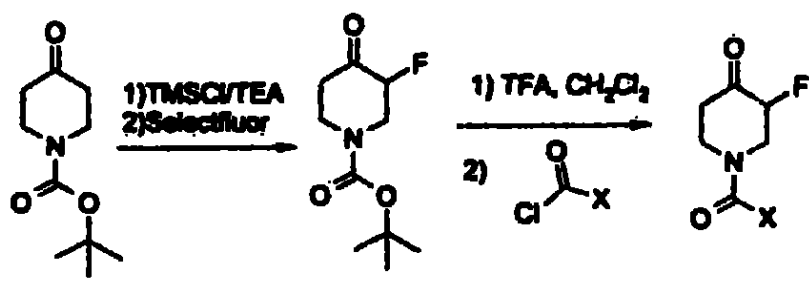
en donde R³, R⁴ y R⁵ son como se definió antes y R⁶ representa C₁-C₃ alquil también se reivindican.

Compuestos de fórmula (II) pueden prepararse mediante métodos que se revelan en WO/9714686.

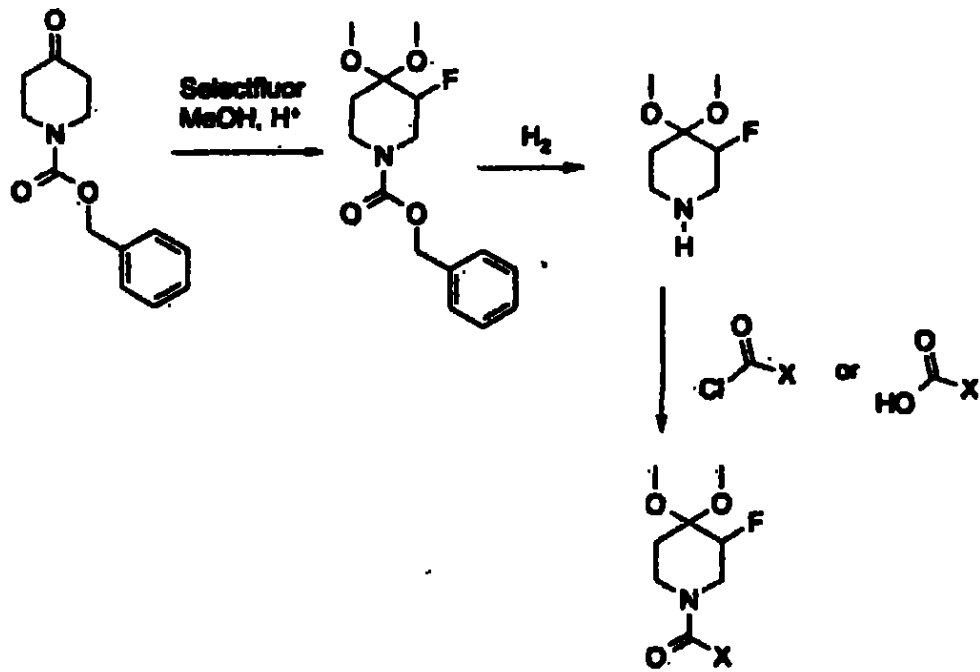
En general, compuestos de fórmula (III) pueden prepararse mediante la reacción de la correspondiente piperidinona no fluorinada con un agente fluorinante selectivo tal como Selectfluor™ [(1-(clorometil)-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato))]. Compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse mediante la acetalización de los correspondientes compuestos de fórmula (III) o prepararse

directamente mediante la reacción de la correspondiente piperidinona no fluorinada con un agente fluorinante selectivo tal como SelectfluorTM con acetalización in situ.

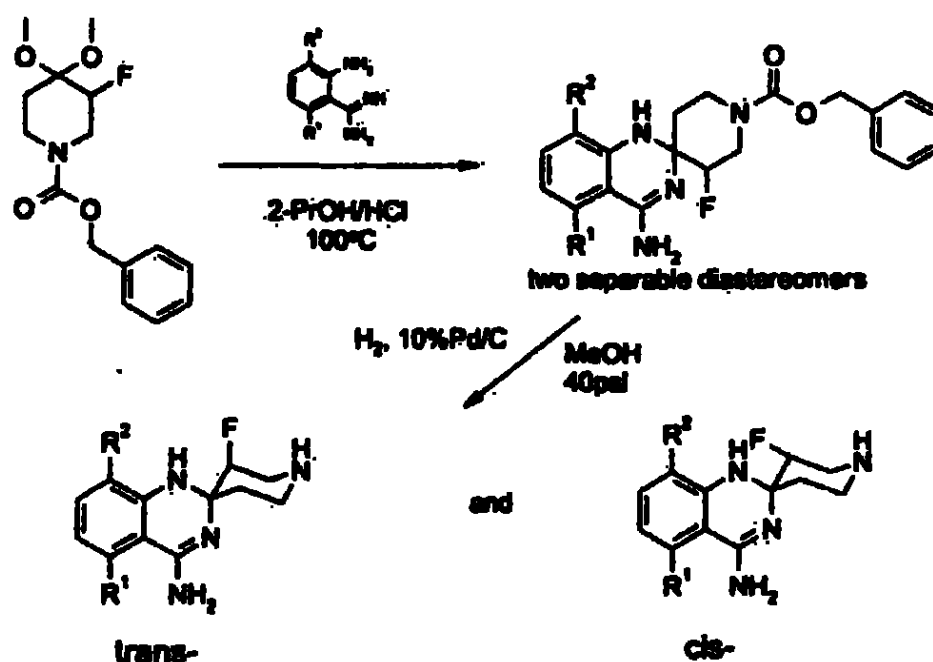
Procesos típicos que pueden ser empleados para preparar compuestos de fórmulas (III), (IV) y (V) se ilustran en los Esquemas 1 a 3. El versado en la materia apreciará de inmediato cómo tales rutas pueden ser adaptadas para facilitar la síntesis del intermedio exacto requerido para permitir la preparación de cualquier compuesto particular de fórmula (I).



ESQUEMA 1

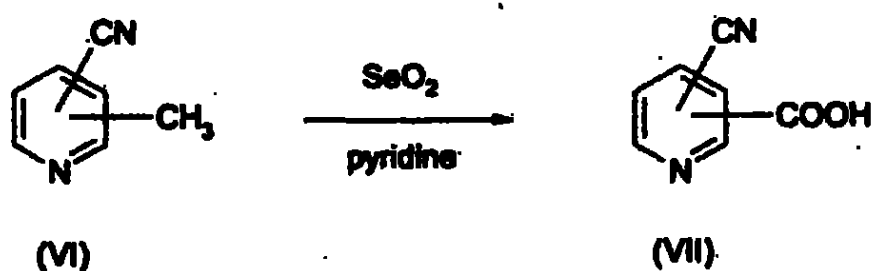


ESQUEMA 2



ESQUEMA 3

Compuestos de fórmula L-CO-X o bien son conocidos, o pueden prepararse por métodos conocidos. Como otro aspecto de la invención, revelamos un proceso mejorado para la preparación de tales compuestos en donde L representa OH y X representa cianopiridina (esquema 4)



ESQUEMA 4

Así, el correspondiente cianopiridin metil sustituido[fórmula (VI)] se oxida mediante el calentamiento con dióxido de selenio en piridina, generalmente a aproximadamente 100°C. El ácido carboxílico derivado [fórmula (VII)] es entonces obtenido directamente en un sólo paso y con un excelente rendimiento general.

Los compuestos intermedios pueden prepararse como tales o en forma protegida. En particular la amina y los grupos hidroxil pueden ser protegidos. Los grupos protectores apropiados se describen en el texto estándar "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd Edition (1991) por Greene y Wuts. Los grupos protectores amina que pueden mencionarse incluyen alquiloxycarbonil tal como t-butiloxycarbonil, fenilalquiloxycarbonil tal como benziloxycarbonil o trifluoroacetato. La deprotección normalmente tendrá lugar en el tratamiento con una base acuosa o un ácido acuoso o hidrogenólisis.

Los compuestos de la invención y los intermedios pueden aislarse a partir de sus mezclas de reacción, y ser luego, de ser necesario, purificados mediante el empleo de técnicas estándar.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma tautomérica, enantiomérica o diastereoisomérica, todas incluidas dentro del alcance de esta invención. Los varios isómeros ópticos pueden aislarse mediante la separación de una mezcla racémica de los compuestos utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccional o HPLC. Alternativamente, los enantiómeros individuales pueden hacerse mediante la reacción de los materiales iniciales ópticamente activos apropiados bajo condiciones de reacción que no causen racemización.

Los compuestos intermedios también existir en formas enantioméricas y pueden ser empleados como enantiómeros purificados, diastereómeros, racematos o mezclas.

Los compuestos de fórmula (I), y sus sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, racematos y tautómeros, son útiles porque poseen actividad farmacológica en animales. En particular, los compuestos son activos como inhibidores de la enzima del óxido nítrico sintasa y como tales se predicen como útiles en terapia.

Los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros, racematos y tautómeros son indicados para el uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o

condiciones en las cuales la síntesis o la sobresíntesis del óxido nítrico sintasa sean una parte contributiva.

Entre las condiciones específicas que pueden tratarse, están el dolor (incluyendo dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor de cáncer, dolor visceral, dolor causado por artritis reumatoidea, migraña, etc., dolor causado por complicaciones neurológicas asociadas con enfermedades tales como SIDA y enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas), condiciones artríticas (incluyendo osteoartritis, artritis reumatoidea, artritis de gota), articulaciones inflamadas, espondilitis reumatoidea, condiciones inflamatorias de la piel (incluyendo eczema, psoriasis, dermatitis y quemaduras de sol), condiciones inflamatorias de los ojos (p.e., uveítis, glaucoma y conjuntivitis), desórdenes pulmonares en los cuales la inflamación esté envuelta (p.e., asma, bronquitis, enfermedad del criador de palomas, enfermedad pulmonar del granjero, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de afección respiratoria aguda), bacteremia, endotoxemia (choque séptico), y pancreatitis. Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de condiciones del tracto gastrointestinal incluyendo úlceras aftosas, gingivitis, enfermedad de Crohn, gastritis atrófica, gastritis varioliforme, colitis ulcerativa, enfermedad celíaca, ileitis regional, úlcera péptica, síndrome de intestino irritable, esofagitis por reflujo y daño al tracto gastrointestinal como resultado de infecciones (p.e., *Helicobacter pylori*) o debido al tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, enantiómeros y racematos pueden también ser útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones adicionales a las mencionadas antes. Por ejemplo, los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de la aterosclerosis, fibrosis cística, hipotensión asociada con choque séptico y/o tóxico, en el tratamiento de disfunciones del sistema inmunológico, como coadyuvante en inmunosupresión de corto plazo en terapia de trasplante de órganos, en el control de ataques diabéticos, en el mantenimiento de la

función pancreática en la diabetes, en el tratamiento de las complicaciones vasculares asociadas con diabetes y en coterapia con citocinas, por ejemplo TNF o interleuquinas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles también en el tratamiento de la hipoxia, por ejemplo, en casos de ataque cardíaco y derrame cerebral, desórdenes degenerativos incluyendo degeneración de nervios y/o necrosis de nervios en desórdenes tales como isquemia, hipoxia, hipoglicemia, epilepsia y en heridas externas (tales como heridas del cordón espinal y de la cabeza), convulsiones de oxígeno hiperbárico y toxicidad, demencia, por ejemplo, demencia presenil, enfermedad de Alzheimer y demencia relacionada con el SIDA, corea de Sydenham, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, enfermedad de Huntington, esclerosis amiotrófica lateral, esclerosis múltiple, enfermedad de Korsakoff, imbecilidad relacionada con un desorden de un vaso cerebral, desórdenes del sueño, esquizofrenia, autismo, trastorno afectivo estacional, retraso de jet y choque séptico. También puede esperarse que compuestos de fórmula (I) muestren actividad en la prevención y reversión de drogadicción o tolerancias tales como la tolerancia a los opiáceos y diazepinas, tratamiento de migraña y otros dolores de cabeza vasculares, inflamación neurogénica y en el tratamiento de desórdenes de motilidad gastrointestinal, cáncer y en la inducción de labor de parto.

Los compuestos de fórmula (I) son particularmente útiles en el tratamiento y alivio de dolor inflamatorio o neuropático agudo o persistente o dolor de origen central.

Para el tratamiento del dolor asociado con migraña, se espera que los compuestos de fórmula (I) sean particularmente útiles, bien solos o en combinación con otros agentes, particularmente en combinación con agonistas de $5HT_{1B/1D}$ (serotonina- $1B/1D$). Así, los compuestos de fórmula (I), y sus derivados farmacéuticamente aceptables también pueden ser ventajosamente utilizados en combinación con agonistas de $5HT_{1B/1D}$ (serotonina- $1B/1D$) o con un derivado farmacéuticamente aceptable. Los agonistas de $5HT_{1B/1D}$ (serotonina- $1B/1D$) particularmente preferidos incluyen sumatriptan, naratriptan,

rizatriptan, zolmitriptan, almotriptan, eletriptan y frovatriptan. Zolmitriptan es especialmente preferido. El inhibidor NOS y el agonista de $5HT_{1B/1D}$ (serotonina-1B/1D) pueden ser formulados juntos dentro de la misma composición farmacéutica para administración en una sola unidad de dosificación o cada componente puede ser formulado individualmente y tales dosis pueden ser administradas simultáneamente o secuencialmente.

Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que hayan sufrido un episodio previo de, o que sean de otra forma considerados como de estar en alto riesgo de la condición o enfermedad en cuestión. Personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o condición particular incluyen a aquellos que tienen una historia familiar de la enfermedad o condición, o aquellos que han sido identificados mediante pruebas genéticas o tamizaje, de ser particularmente susceptibles de desarrollar la enfermedad o condición.

Así, de acuerdo con otro aspecto de la invención proveemos un compuesto de fórmula (I), o un isómero óptico o racemato resultante o una sal farmacéuticamente aceptable, para su empleo como un medicamento.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, proveemos el empleo de un compuesto de fórmula (I) o un isómero óptico o racemato resultante, o una sal farmacéuticamente aceptable resultante, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de las enfermedades o condiciones anteriormente mencionadas; y un método de tratamiento o profilaxis de una de las enfermedades o condiciones anteriormente mencionadas que incluye la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o un isómero óptico o racemato resultante, o una sal farmacéuticamente aceptable resultante, a una persona que sufra de o susceptible de sufrir tal enfermedad o condición.

26
2

Los compuestos de la presente invención pueden también ser empleados ventajosamente en combinación con una segunda sustancia activa farmacéuticamente, particularmente en combinación con un inhibidor selectivo de la isoforma inducible de la ciclooxigenasa (COX-2). Así, en otro aspecto de la invención se provee el empleo de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o racemato resultante, en combinación con un inhibidor COX-2 para el tratamiento del dolor y la enfermedad inflamatoria. También se provee un método para tratar o para reducir el riesgo de dolor y de enfermedad inflamatoria en una persona que sufra o esté en riesgo de sufrir dicha enfermedad o condición, en donde el método incluye la administración a la persona de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero o racemato resultante en combinación con un inhibidor COX-2.

Los compuestos de fórmula (I), e isómeros ópticos y racematos resultantes y sales farmacéuticamente aceptables resultantes pueden utilizarse solos o, preferiblemente, en la forma de formulaciones medicinales apropiadas (composiciones farmacéuticas). Procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas apropiadas se describen en, por ejemplo, "Pharmaceuticals – The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Para las indicaciones terapéuticas mencionadas antes, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración y el tratamiento deseado. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos se administran a un humano a una dosis diaria entre 0.5 mg y 2000 mg (medidos como ingrediente activo) por día, particularmente a una dosis diaria entre 2 mg y 500 mg.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser incorporados en composiciones farmacéuticas y empleadas en el tratamiento de cualquiera de las enfermedades asociadas

23
24

con niveles excesivos de óxido nítrico. Junto con las condiciones susceptibles de ser tratadas están el dolor (incluyendo dolor debido a migraña), condiciones inflamatorias (p.e., artritis reumatoidea, osteoartritis y enfermedad de intestino inflamable) y enfermedad autoinmune (p.e., esclerosis múltiple). La dosis diaria total del compuesto administrada a un paciente debe ser al menos la cantidad requerida para reducir o eliminar uno o más síntomas asociados con la condición que está siendo tratada. Por ejemplo, en el tratamiento del dolor, debe ser administrado agente suficiente para reducir o eliminar la incomodidad experimentada por el paciente. La dosis seleccionada para un paciente individual será determinada por el médico tratante basado en las condiciones clínicas y utilizando métodos bien conocidos en la técnica. Los agentes pueden ser provistos tanto en dosis únicas como en regímenes de múltiples dosis, esto es, a un paciente podrá administrársele una o varias dosis por día.

Cualquier vía de administración y forma de dosificación es compatible con la invención, y un agente terapéutico puede ser administrado tanto como el ingrediente activo sólo, o en combinación con otros medicamentos terapéuticamente activos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser administrados a pacientes en combinación con otros agentes utilizados para el manejo clínico del dolor, por ejemplo, junto con opiáceos tales como la morfina. Las vías de administración compatibles con la administración incluyen parenteral, peroral, interna, pulmonar, rectal, nasal, vaginal, lingual, transdérmica, tópica, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intracutánea y subcutánea. Formas específicas de dosificación que pueden ser utilizadas incluyen tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, aerosoles, supositorios, parches cutáneos, parenterales y líquidos orales, incluyendo suspensiones oleosas acuosas, soluciones y emulsiones. Formas de dosificación de liberación prolongada también pueden ser utilizadas.

Agentes terapéuticos pueden ser empleados en combinación con cualquiera de los vehículos y excipientes comúnmente empleados en preparaciones farmacéuticas, p.e., talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estereato de magnesio, manteca de cocoa, solventes

acuosos o no acuosos, aceites, derivados de la parafina, glicoles, etc. Agentes colorantes y saborizantes también pueden añadirse a preparaciones diseñadas para administración oral. Pueden prepararse soluciones utilizando agua o solventes orgánicos fisiológicamente compatibles tales como etanol, 1,2-propilen glicol, poliglicoles, dimetil sulfóxido, alcoholes grasos, triglicéridos, ésteres parciales de glicerina y similares. Pueden prepararse composiciones parenterales utilizando técnicas convencionales e incluyendo solución salina isotónica estéril, agua, 1,3-butanodiol, etanol, 1,2-propilen glicol, poliglicoles mezclados con agua, solución de Ringer, etc.

Si se desea, a un paciente puede dársele inicialmente una dosis relativamente baja de agente terapéutico para determinar si se experimenta algún efecto adverso colateral. Esto puede ser particularmente importante en caso que un paciente esté tomando otros medicamentos o tenga características clínicas que sugieran que éste pueda no tolerar altas dosis del medicamento. Si el paciente no experimenta efectos adversos colaterales, la dosis puede ser incrementada gradualmente hasta lograr un alivio satisfactorio de los síntomas. Por ejemplo, la dosis dada a un paciente que sufre de dolor artrítico puede incrementarse gradualmente hasta que el paciente experimente alivio apropiado.

Compuestos de fórmula (I) son particularmente ventajosos ya que poseen alta potencia para la inhibición de la isoforma iNOS y exhiben también un alto grado de selectividad para la inhibición de la isoforma iNOS (comparada con la inhibición de eNOS y bNOS). Compuestos de fórmula (I) poseen también propiedades psicoquímicas marcadamente diferentes cuando se comparan con los compuestos revelados en WO 97/14686. Por ejemplo, en general exhiben biodisponibilidad oral mejorada, y son, por lo tanto, más apropiados para ser utilizados como agentes terapéuticos.

La invención se ilustra, pero de ninguna manera se limita por los siguientes ejemplos:

Intermedio 1

ter-butil 3-flúor-4-oxo-1-piperidincarboxilato

El compuesto del título se preparó a partir de ter-butil 4-oxo-1-piperidin carboxilato de acuerdo con una literatura de procedimiento (Niel et al., J. Med. Chem., 2087 (1999)).

Intermedio 2

Bencil 3 flúor-4,4-dimetoxi-1-piperidincarboxilato

Una mezcla de bencil 4-oxo-1-piperidincarboxilato comercialmente disponible (10 g, 42.9 mmol), Selectfluor™ (25 g, 70.6 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (3mL) en metanol (150 mL), se calentó a 50°C bajo una atmósfera de nitrógeno por 18 horas. Se añadió agua (300 mL) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. Concentración y cromatografía flash (acetato de etilo: heptano (50:50) sobre sílica gel 60 dio el compuesto del título (9.8 g, 76%) como un aceite espeso incoloro.

RMN-¹H (CDCl₃): δ 1.85 (2H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 3.1-3.3 (1H, m), 3.2 (3H, s), 3.3 (3H, s), 3.95-4.15 (1H, m), 4.3-4.7 (2H, m), 5.15 (2H, bs), 7.3 (5H, m).

MS^{m/z}: 298 (M+1).

Intermedio 3

3-flúor-4,4-dimetoxipiperidina

Una mezcla de bencil 3-flúor-4,4-dimetoxi-1-piperidincarboxilato (1.3 g, 3.45 mmol) y 10% Pd/C (0.34 mmol) en metanol (75 mL) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 45 psi por 18 h. Filtración y concentración dieron el compuesto del título (568 mg, 100%)

30

RMN-¹H (amina libre, CDCl₃): δ 1.64-1.73 (1H, m), 1.86 (1H, br,d,J 1.5 Hz), 2.65 (1H, br t, J 13.2 Hz), 2.90-3.04 (2H, m), 3.18-3.29 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.29 (3H, s); MS ^{m/z} 164(M+H).

Intermedios 4

Todos los derivados de 2 amino-benzamidina se prepararon de acuerdo con WO 97/14686.

Intermedios 5

Procedimiento General A para la síntesis de N-aciladas-3-flúor-piperidinonas

Acido trifluoracético se añadió a una suspensión de ter-butil 3-flúor-4-oxo-1-piperidincarboxilato en diclorometano seco. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla fue concentrada bajo presión reducida y el aceite resultante fue disuelto en tetrahidrofurano seco y enfriado a 0°C. El cloruro de acilo (1.2 eq.) fue luego añadido por goteo seguido de trietilamina (1.4 eq.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó luego bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de agua y las capas resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (1X) y cloruro de sodio acuoso saturado (1X), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para dar el producto deseado, que fue luego purificado mediante MPLC.

Utilizando este procedimiento general, se prepararon los siguientes compuestos.

a. 1-(4-cianobenzol)-3-flúor-4-piperidinona

ter-Butil 3-flúor-4-oxo-1-piperidincarboxilato (1.01 g, 4.65 mmol) y ácido trifluoroacético (6 mL) en diclorometano (12mL) dió el intermedio desprotegido. Este

31

material en tetrahidrofurano (15 mL) se trató con cloruro de 4-cianobenzoil (920 mg, 5.58 mmol) y trietilamina (0.91 mL, 6.51 mmol). MPLC (silica gel 60, 50 a 100% acetato de etilo en heptano) dió entonces el compuesto del título (646 mg, 57%).

RMN-¹H (CDCl₃): δ 1.21-2.00 (2H, m), 3.08-4.21 (2H, m), 4.40-5.18 (1H, m), 7.6 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.1 Hz);

MS ^{m/z}: 266 (M+NH₄).

b) 1-(4-clorobenzoil)-3-flúor-4-piperidinona

ter-Butil 3 flúor-4-oxo-1-piperidincarboxilato (0.64 g, 2.95 mmol) en diclorometano (8 mL) y ácido trifluoroacético (4mL) dieron un intermedio, el cual fue disuelto en tetrahidrofurano (10 mL). Se añadieron cloruro de 4-Clorobenzoil (0.45 mL, 0.60 g, 3.52 mmol) y Et₃N (0.58 mL, 0.42 g, 4.16 mmol). El producto se purificó mediante MPLC (silica gel 60, hexano : acetato de etilo, 1:1) para dar el compuesto del título (0.62 g, 82%) como un sólido blanco.

RMN-¹H (CDCl₃): δ 1.8-3.0 (3 H, m), 3.4-4.2 (4H, m), 7.6 (2 H, m), 7.8 (2 H, m);

MS^{m/z}: 256 (M⁺).

c. 3-Flúor-1-(2-tienilcarbonil)-4-piperidinona

Rendimiento (43%)

RMN-¹H (CDCl₃): δ 2.7 (2H, m), 3.6 (2H, m), 4.4-5.0 (3H, m), 7.12 (1H, dd, J = 4.4, 3.7 Hz), 7.43 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.55 (1H, d, J 4.4 Hz).

Intermedios 6

Procedimiento General B para la síntesis de N-aciladas-3-flúor-piperidinona dimetil acetales utilizando ácidos carboxílicos

Se añadió *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 1.2 eq.) a una solución del ácido carboxílico (1 eq.) en N,N-

dimetilformamide seco a 0°C. 3-flúor-4,4-dimetoxipiperidina (1.2 eq.) se añadió luego, seguido de N,N-diisopropiletilamina (3.0 eq.). Se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó luego bajo una atmósfera de nitrógeno por 18 h. La reacción se detuvo con cloruro de amonio acuoso saturado y las capas fueron separadas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10% ácido hidroclicórico acuoso (1X), agua (1X), y cloruro de sodio acuoso saturado (1X), luego se secó sobre sulfato anhidro de sodio, se filtró y se concentró, para dar el producto desecado, el cual fue purificado mediante MPLC. Utilizando este procedimiento general se preparó el siguiente compuesto:

1-(6-ciano-3-piridilcarbonyl)-4,4-dimetoxi-3-fluoropiperidina

Acido 6-Ciano-3- piridilcarboxílico (424 mg, 2.86 mmol) en N,N-dimetilformamide (30 mL) con HATU (1.30 g, 3.43 mmol), base de Hunig (1.49 mL, 8.57 mmol) y 3-flúor-4,4-dimetoxipiperidina (560 mg, 3.43 mmol). MPLC (silica gel 60, 30 a 100% acetato de etilo en heptano) dió la composición del título (658 mg, 66%).

RMN-¹H (CDCl₃): δ 1.83-1.97 (1H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.21-3.33 (1H, m), 3.39-3.56 (1H, m), 3.76 (1H, br, t, J 11.4 Hz), 4.49 (1H, d, J 48.3 Hz), 4.64 (1H, br d, J 10.2 Hz), 7.76 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.90 (1H, dd, J 5.9, 2.2 Hz), 8.75 (s, 1H); MS^{m/z}: 293 (M⁺).

Intermedios 7

Procedimiento General Alternativo C para la síntesis de dimetil acetales N-acilado-3-flúor-piperidinona utilizando ácidos carboxílicos.

A una solución del ácido carboxílico (1 eq.) en N,N, dimetilformamide (5 mL) se añadió carbonildiimidazole (1.2 eq.) y la mezcla resultante se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 3-flúor-4,4-dimetoxipiperidina (1 eq.) en N,N-dimetilformamide (4 mL). La mezcla de reacción se agitó por 8 horas a temperatura

ambiente, se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 X 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron utilizando sulfato de sodio. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante MPLC.

Intermedios 8

Procedimiento General D para la Síntesis de dimetil acetales N-acilados-3-flúor-4-piperidinona utilizando cloruros ácidos.

3-Flúor-4,4-dimetoxipiperidina se disolvió en tetrahidrofurano seco y se enfrió a 0°C. El cloruro ácido (1.2 eq) se añadió, seguido de una adición por goteo de trietilamina (1.4 eq). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno por 4 h. La reacción se detuvo con agua y las capas resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3X) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (1X) y cloruro de sodio acuoso saturado, luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron para dar el producto deseado, el cual fue purificado mediante MPLC. Utilizando este procedimiento general, se prepararon los siguientes compuestos.

a) 1-(4-Clorobenzoil)-4,4-dimetoxi-3-fluoropiperidina

Sólido blanco. Rendimiento (83%); RMN-¹H (CDCl₃): δ 1.9-2.0 (2H, m), 2.8 (1H, amplio), 3.26 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.9 (1H, amplio), 4.4 (1H, amplio), 4.5-4.6 (2H, m), 7.4 (4H, m); MS^{m/z}: 302 (M+H).

b) 4,4-Dimetoxi-3-flúor-1-(4-metilbenzoil) piperidina

De 3-flúor-4,4-dimetoxipiperidina (360 mg, 2.20 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) con cloruro de *p*-toluoil (409 mg, 2.65 mmol) y trietilamina (0.43 mL, 3.09 mmol). MPLC (silica gel 60, 50 a 100% acetato de etilo en heptano) dió el compuesto del título (528 mg, 85%).

RMN- ^1H (CDCl_3): δ 1.78-2.08 (2H, m), 2.76-3.15 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.94-4.16 (1H, m), 4.32-4.96 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.32 (2H, d, $J=8.1$ Hz);
 MS $^m/z$: 282 (M+H).

c. 4,4-Dimetoxi-3-flúor-1-(4-tienilcarbonil) piperidina

De 3-flúor-4,4-dimetoxipiperidina (347 mg, 2.12 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) con cloruro de 2-tiofeno carbonil (374 mg, 2.55 mmol) y trietilamina (0.41 mL, 2.97 mmol). MPLC (silica gel 60, 50 a 100% acetato de etilo en heptano) dió el compuesto del título (505 mg, 87%) como un aceite amarillo.

RMN- ^1H (CDCl_3): δ 1.83-2.08 (2H, m), 2.97 (1H, br s), 3.27 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.40-3.51 (1H, m), 4.25-4.71 (3H, br m), 7.04 (1H, t, J 4.0 Hz), 7.32 (1H, d, J 2.9 Hz), 7.44 (1H, d, J 5.1 Hz);
 MS $^m/z$: 274 (M+H).

d. 4,4-Dimetoxi-3-flúor-1-(4-metilbenzoil)piperidina

Jarabe incoloro. Rendimiento (79%).

RMN- ^1H (CDCl_3): δ 1.9 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.8 (1H, amplio), 3.25 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.7 (1H, amplio), 4.0 (1H, amplio), 4.4-4.5 (2H, m), 7.20 (1H, d, J 7.3 Hz), 7.32 (2H, d, J 8.1 Hz);
 MS $^m/z$: 282 (M+H).

e. 4,4-Dimetoxi-3-flúor-1-(2-furilcarbonil)piperidina

Jarabe incoloro. Rendimiento (73%).

RMN- ^1H (CDCl_3): δ 1.9 (2H, m), 3.0 (1H, amplio), 3.27 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.5 (1H, amplio), 4.6-4.8 (3H, m), 6.48 (1H, dd, J 3.7, 2.2 Hz), 7.02 (1H, d, J 3.7 Hz), 7.49

(1H, d, J 2.2 Hz);

MS^{m/z} 258 (M+H).

Ejemplos

Procedimientos generales E y F para la síntesis de espirociclos de flúor-piperidina

Procedimiento General E

Una mezcla de N-acilado-3-fluoropiperidina-4-uno o del N-acilado-3-fluoropiperidina-4-uno dimetil acetal (1.1. eq.) y la sal 2-amino-benzamidina hidrocloreuro (1 eq.) en 2 propanol se calentó a reflujo por 4 a 24 h. La reacción se monitoreó mediante TLC o HPLC. Al evaporarse el solvente se añadieron acetato de etilo (20 mL) y trietilamina (0.37 mL). La suspensión se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente, se lavó con agua (5 mL) y la capa orgánica fue entonces separada y secada utilizando sulfato de sodio. Luego de la concentración, el residuo fue purificado mediante MPLC (silica gel 60, metanol : diclorometano : amoníaco acuoso (1:10:0.01) para dar el espirociclo de flúor-piperidina como dos diasterómeros separados. En ciertos casos, cada diasterómero fue sometido a quiral HPLC para dar dos enantiómeros.

Procedimiento General F

Una mezcla de N-acilado-3-fluoropiperidina-4-uno o del N-acilado-3-fluoropiperidina-4-uno dimetil acetal (1.1. eq.) y la sal 2-amino-benzamidina hidrocloreuro (1 eq.) en 2 propanol se calentó a reflujo por 4 a 24 h. La reacción se monitoreó mediante TLC o HPLC. Luego de la concentración, el residuo fue purificado mediante MPLC (silica gel 60, 0 a 10% metanol en diclorometano conteniendo 0.1% amoníaco acuoso) para dar el espirociclo de flúor-piperidina como dos diasterómeros separados. En ciertos casos, cada diasterómero fue sometido a quiral HPLC para dar dos enantiómeros.

Ejemplos 1 y 2

Cis- y Trans- Diasterómeros de 1-(4-Cianobenzoil)-3-fluoroespiro[piperidina-4,2'-(1'H)-quinazolina]-4'- amina trifluoroacetato

Utilizando el Procedimiento General F, 1-(4-cianobenzoil)-3-fluor-4-piperidinona (360 mg, 1.46 mmol) y dihidrocloruro de 2-aminobenzamidina (209 mg, 1.22 mmol) en 2-propanol (8 mL) dió los diasterómeros del título.

Cis-isómero (136 mg, 31%). RMN-¹H (amina libre, CD₃OD): δ 1.93-2.35 (2H, m), 3.73 (1H, br, J 13.9 Hz), 3.46-3.71 (2H, m), 3.75-3.87 (1H, m), 4.50-4.77 (1H, m), 6.90 (1H, t, J 7.7), 7.00 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.48-7.53 (1H, m), 7.57 (2H, br, d, J 8.1 Hz), 7.73-7.77 (1H, m), 7.80-7.88

MS^{m/z}: 364 (M+H).

Trans-isómero (103 mg, 23%). RMN-¹H (amina libre, CD₃OD): δ 1.70-2.09 (2H, m), 3.28-3.73 (4H, m), 4.30-4.78 (1H, m), 6.65-6.77 (2H, m), 7.23 (1H, t, J 7.0 Hz), 7.42 (1H, t, J 8.4 Hz), 7.55 (2H, t, J 7.3 Hz), 7.75-7.86 (2H, m); MS^{m/z}: 364 (M+H).

Ejemplos 3 y 4

Cis- y Trans-Diasterómeros de 1-(4-Clorobenzoil)-3-fluoroespiro[piperidina-4,2'-(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato

Utilizando el Procedimiento General F, 1-(4-clorobenzoil)-4,4-dimetoxi-3-fluoropiperidina (272 mg, 0.90 mmol) y dihidrocloruro de 2-aminobenzamidina (129 mg, 0.75 mmol) en 2-propanol (5 mL) dieron los diasterómeros del título.

Cis-isómero (110 mg, 39%). RMN-¹H (amina libre, CD₃OD): δ 2.00-2.39 (2H, m), 3.38-3.99 (4H, m), 4.45-4.79 (1H, m), 6.91 (1H, t, J 7.3 Hz), 7.06 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.40-

7.54 (5H, m), 7.78 (1H, d, J 7.3 Hz);

MS^{m/z}: 373 (M+H).

Trans-isómero (54 mg, 19%). RMN-¹H (sal de trifluoroacetato, DMSO-d₆): δ 2.0 (2H, m), 3.2-3.8 (3H, m), 4.1-4.40 (1H, m), 4.6-4.8 (1H, m), 6.8 (1H, m), 6.90 (1H, m), 7.4 (2H, m), 7.5 (3H, m), 7.8 (2H, m), 8.4 (1H, m), 9.3 (1H, m), 9.9 (1H, m);
MS^{m/z}: 373 (M+H).

Ejemplos 5 y 6

Cis- y trans- Diasterómeros de 1-(6-Ciano-3-piridilcarbonil)-3-fluoro-espiro[piperidina-4,2'-(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato

Utilizando el Procedimiento General F, 1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-4,4-dimetoxi-3-fluoropiperidina (186 mg, 0.63 mmol) y dihidroxicloruro de 2-aminobenzamidina (91 mg, 0.53 mmol) en 2-propanol (8mL) dieron los diasterómeros del título.

Cis-isómero (45 mg, 23%). RMN-¹H (amina libre, CD₃OD): δ 1.95-2.38 (2H, m), 3.29-3.89 (4H, m), 4.56-4.74 (1H, m), 6.90 (1H, t, J 7.3 Hz), 7.03 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.50 (1H, t, J 7.3 Hz), 7.75 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.92-8.08 (2H, m), 8.72 (1H, br s);
MS^{m/z}: 365 (M+H).

Trans-isómero (29 mg, 15%). RMN-¹H (amina libre, CD₃OD): δ 1.73-2.09 (2H, m), 3.25-3.74 (4H, m), 4.37-4.78 (1H, m), 6.65-6.78 (2H, m), 7.24 (1H, t, J 7.0 Hz), 7.43 (1H, t, J 8.4 Hz), 7.90-8.01 (2H, m), 8.72 (1H, d, J 13.9 Hz);
MS^{m/z}: 365 (M+H).

Ejemplos 7 y 8

Cis- y Trans- Diasterómeros de 3-Fluor-1-(4-metilbenzoil)-espiro[piperidina-4,2'-(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoroacetato de amina

Utilizando el Procedimiento General F, 4,4-dimetoxi-3-flúor-1-(4-metilbenzoil) piperidina (525 mg, 1.87 mmol) y dihidrocloruro de 2-aminobenzamidina (267 mg, 1.56 mmol) en 2-propanol (5 mL) dieron los diasterómeros del título.

Cis-isómero (105 mg, 14%). RMN-¹H (sal de trifluoracetato CD₃OD): δ 1.95-2.38 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.29-4.09 (3H, m), 4.50-4.79 (2H, m), 6.92 (1H, t, J 7.7 Hz), 7.00 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.23-7.34 (4H, m), 7.53 (1H, t, J 7.7 Hz), 7.77 (1H, d, J 8.1 Hz); MS^{m/z}: 353 (M+H);

Trans-isómero (103 mg, 14%). RMN-¹H (sal de trifluoracetato CD₃OD): 1.95-2.39 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.30-4.08 (3H, m), 4.42-4.79 (2H, m), 6.88 (1H, t, J 7.3 Hz), 6.93 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.30 (4H, br t, J 9.1 Hz), 7.51 (1H, t, J 7.3 Hz), 7.72 (1H, d, J 8.1 Hz); MS^{m/z}: 353 (M+H).

Ejemplos 9 y 10

Cis- y *Trans*-diasterómeros de 3-Flúor-1-(2-furilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'-(1'H)-quinazolina]-4'trifluoroacetato de amina

Usando el Procedimiento General F, 4,4-dimetoxi-3-flúor-1-(2-furilcarbonil) piperidina (292 mg, 1.38 mmol) y dihidrocloruro de 2-aminobenzamidina (198 mg, 1.15 mmol) en 2-propanol (5 mL) dió los diasterómeros del título

Cis-isómero (135 mg, 36%). RMN-¹H (sal de trifluoracetato CD₃OD): δ 2.08-2.37 (2H, m), 3.33-3.89 (2H, m), 4.45-4.85 (3H, m), 6.58 (1H, s), 6.93 (1H, t, J 7.7 Hz) 7.02 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.07 (1H, s), 7.53 (1H, t, J 7.7 Hz), 7.68 (1H, s), 7.78 (1H, d, J 8.1 Hz); MS^{m/z}: 329 (M+H);

Trans-isómero (103 mg, 27%). RMN-¹H (sal de trifluoracetato CD₃OD): 1.85-2.18 (2H, m), 3.30-3.87 (2H, m), 4.34-4.67 (3H, m), 6.56 (1H, s), 6.71-6.81 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.31 (1H, t, J 7.7 Hz) 7.51 (1H, d, J 7.3 Hz), 7.65 (1H, s); MS^{m/z}: 329 (M+H).

Ejemplos 11 y 12

Cis- y trans- Diasterómeros de 3-flúor-1-(2-tienilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'-(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoracetato de amina

Usando el Procedimiento General F, 4,4-dimetoxi-3-flúor-1-(2-tienilcarbonil)piperidina (500 mg, 1.83 mmol) y dihidrocloruro de 2-aminobenzamidina (261 mg, 1.52 mmol) en 2-propanol (5 mL) dió los diasterómeros del título.

Cis-isómero (135 mg, 26%) RMN-¹H (sal de trifluoracetato CD₃OD): δ 2.06-2.36 (2H, m), 3.30-3.74 (2H, m), 4.39-4.87 (3H, m), 6.85-6.96 (1H, m), 6.96-7.05 (1H, m), 7.05-7.13 (1H, m), 7.36-7.43 (1H, m) 7.48-7.57 (1H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 7.75-7.81 (1H, m); MS^{m/z} 345 (M+H);

Trans-isómero (130 mg, 25%) RMN-¹H (sal de trifluoracetato CD₃OD): 1.90-2.38 (2H, m), 3.40-3.78 (2H, m), 4.30-4.75 (3H, m), 6.86-6.98 (2H, m), 7.08-7.15 (1H, m), 7.41 (1H, d, J 2.9 Hz), 7.52 (1H, t, J 7.7 Hz) 7.65 (1H, d, J 4.4 Hz), 7.74 (1H, d, J 8.1 Hz); MS^{m/z} 345 (M+H).

Ejemplos 13 y 14

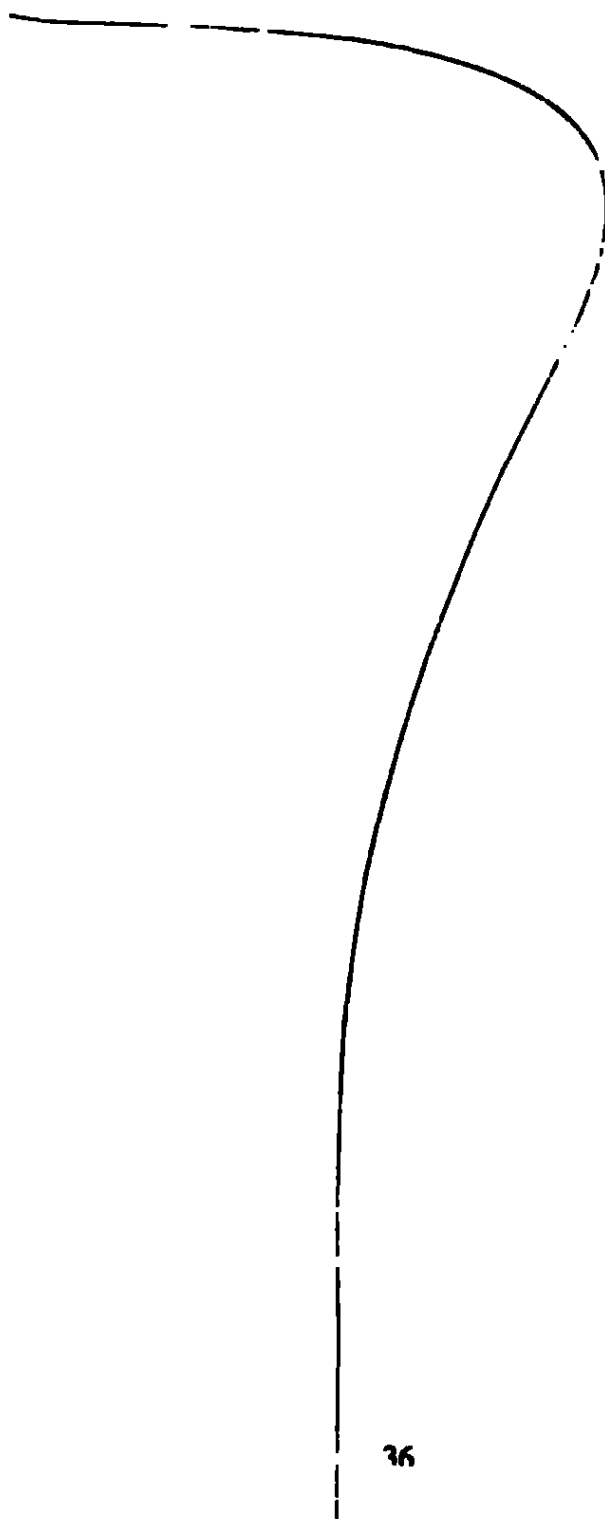
Cis- y trans- Diasterómeros de 3,5'-diflúor-1-(2-tienilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'-(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoracetato de amina

Usando el Procedimiento General E, 3-flúor-1-(2-tienilcarbonil)-4-piperidinona (333 mg, 1.46 mmol) y dihidrocloruro de 2-amino-6-fluorobenzamidina (275 mg, 1.21 mmol) en 2-propanol (8 mL) dió los diasterómeros del título.

Cis-isómero (321 mg, 56%). Sólido amarillo claro RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2.0 (1H, m), 2.1 (1H, m), 3.4 (2H, m), 4.3 (2H, m), 4.75 (1H, d, J 45.4 Hz), 6.66 (1H, dd, J 12.4, 8.1 Hz), 6.79 (1H, d, J 8.8 Hz) 7.09 (1H, dd, J 5.1, 3.7 Hz), 7.37 (1H, d, J 3.7 Hz), 7.5 (1H, m)

7.74 (1H,d, J 5.1 Hz) 8.15 (1H,s), 8.61 (1H,d, J 4.8 Hz), 8.88 (1H,d, J 6.4 Hz) 10.22 (1H,s);
MS^{m/z} 363 (M+H);

Trans-isómero (170 mg, 30%), sólido amarillo claro. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2.0
(2H, m), 3.5 (2H, m), 4.2 (2H, m), 4.85 (1H, d, J 47.6 Hz), 6.64 (1H, dd, J 11.7, 8.1 Hz),
6.72 (1H, d, J 8.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J 5.1, 3.7 Hz) 7.38 (1H, d, J 3.7 Hz), 7.5 (1H, m) 7.74
(1H, d, J 5.1 Hz), 8.23 (1H, s) 8.71 (1H, s), 8.87 (1H, s), 10.03 (1H, s);
MS^{m/z} 363 (M+H);



Ejemplos 15 y 16

Cis- y trans- Diasterómeros de 3,5'-difluoro-1-(4-clorobenzoil)-espiro[piperidina-4,2'-(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoracetato de amina

Usando el Procedimiento General E, 1-(4-clorobenzoil)-3-flúor-4-piperidinona (307 mg, 1.20 mmol) y dihidrocloruro de 2-amino-6-fluorobenzamidina (228 mg, 1.20 mmol) en 2-propanol (6 mL) dió los diasterómeros del título.

Cis-isómero (272 mg, 45%). Sólido amarillo claro. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2.0 (2H, m), 3.4 (2H, m), 3.7 (1H, amplio), 4.4-4.9 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J 11.7, 8.1 Hz), 6.81 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.38 (2H, d, J 8.1 Hz) 7.5 (3H, m), 8.15 (1H, s) 8.62 (2H, s, amplio) 9.98 (1H, s);

MS^{m/z} 391 (M+H);

Trans-isómero (111 mg, 18%), sólido blanco. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2.0 (2H, m), 3.4 (2H, m), 3.7 (1H, amplio), 4.3 (1H, amplio), 4.8 (1H, m), 6.63 (1H, dd, J 11.7, 8.0 Hz), 6.72 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.4 (2H, m), 7.5 (3H, m), 8.22 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.81(1H, s), 9.98 (1H, s);

MS^{m/z} 391 (M+H);

Ejemplos 17 y 18

Cis- y trans- Diasterómeros de 3,5'-difluoro-1-(4-cianobenzoil)-espiro[piperidina-4,2'-(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoracetato de amina

Usando el Procedimiento General E, 1-(4-cianobenzoil)-3-flúor-4-piperidinona (352 mg, 1.43 mmol) y dihidrocloruro de 2-amino-6-fluorobenzamidina (270 mg, 1.20 mmol) en 2-propanol (8 mL) dió los diasterómeros del título.

Cis-isómero (285 mg, 48%). Sólido amarillo claro. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1.9-2.0 (2H, m), 3.2-3.4 (3H, m), 4.4 (1H, m), 4.63 (0.6H, d, J 46.2 Hz), 4.84 (0.4H, d, J 46.2 Hz),

42

6.66 (1H, dd, J 11.7, 8.1 Hz), 6.77 (1H, d, J 8.8 Hz) 7.5 (3H, m), 7.9 (2H, m) 8.11 (0.4H, s)
8.15 (0.6H, s), 8.60 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.12 (0.4H, s), 10.18 (0.6H, s);

MS^{m/z}: 382 (M+H);

Trans-isómero (160 mg, 27%), sólido blanco. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 1.9-2.0 (2H, m), 3.4 (3H, m), 4.3 (1H, m), 4.75 (0.6H, d, J 46.1 Hz), 4.92 (0.4H, d, J 45.4 Hz), 6.6 (2H, m), 7.5 (3H, m), 7.9 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.69 (1H, s), 9.13 (1H, s), 10.22 (0.4H, s), 10.33 (0.6H, s);

MS^{m/z}: 382 (M+H).

Ejemplos 19 y 20

Cis- y *trans*- Diasterómeros de 3,5'-difluoro-1-(2-furilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'-(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoracetato de amina

Usando el Procedimiento General E, 4,4-dimetoxi-3-fluor-1-(2-furilcarbonil)-piperidina (371 mg, 1.44 mmol) y dihidrocloruro de 2-amino-6-fluorobenzamidina (272 mg, 1.20 mmol) en 2-propanol (8 mL) dió los diasterómeros del título.

Cis-isómero (321 mg, 58%). Sólido amarillo claro. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2.0 (2H, m), 3.5 (2H, amplio), 4.4 (2H, m), 4.78 (1H, d, J 46.1 Hz), 6.61 (1H, dd, J 3.7, 1.5 Hz), 6.68 (1H, dd, J 11.7, 8.1 Hz), 6.83 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.01 (1H, d, J 3.7 Hz), 7.5 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.62 (1H, s), 9.34 (1H, s), 10.59 (1H, s);

MS^{m/z}: 347 (M+H);

Trans-isómero (176 mg, 32%), sólido blanco. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2.0 (2H, m), 3.4 (2H, amplio), 4.2 (2H, m), 4.89 (1H, d, J 46.2 Hz), 6.61 (1H, dd, J 3.7, 2.2 Hz), 6.66 (1H, dd, J 12.4, 8.8 Hz), 6.75 (1H, d, J 8.8 Hz), 7.01 (1H, d J 2.9 Hz), 7.5 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.71 (1H, s), 9.36 (1H, s), 10.46 (1H, s);

MS^{m/z}: 347 (M+H);

Ejemplos 21 y 22

Cis- y trans- Diasterómeros de 3,5'-difluor-1-(6-ciano-3-piridilcarbonyl)- espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoracetato de amina

Usando el Procedimiento General E, 1-(6-ciano-3-piridilcarbonyl)-4,4-dimetoxi-3-fluoropiperidina (375 mg, 1.28 mmol) y dihidrocloruro de 2-amino-6-fluorobenzamidina (271 mg, 1.20 mmol) en 2-propanol (8 mL) dió los diasterómeros del título.

Cis-isómero (sal de trifluoroacetato; 196 mg, 33%). Sólido amarillo claro. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2.0 (2H, m), 3.5 (3H, m), 4.4 (1H, m), 4.64 (0.6H, d, J 45.4 Hz), 4.86 (0.4H, d, J 44.7 Hz), 6.67 (1H, dd, J 11.0, 8.8 Hz), 6.77 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.5 (1H, m), 8.06 (1H, d, J 8.1 Hz), 8.15 (1H, d, J 8.3 Hz), 8.17 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.80 (1H, s), 10.06 (0.4H, s), 10.14 (0.6H, s);

MS^{m/z}: 383 (M+H);

Trans-isómero (sal de trifluoroacetato; 140 mg, 24%), sólido blanco. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2.0 (2H, m), 3.6 (3H, m), 4.3 (1H, m), 4.86 (0.6H, d, J 46.5 Hz), 4.92 (0.4H, d, J 46.1 Hz), 6.6 (1H, m), 6.7 (1H, m), 7.5 (1H, m), 8.02 (1H, d, J 7.4 Hz), 8.10 (1H, d, J 8.1 Hz), 8.23 (1H, s), 8.70 (2H, s), 8.84 (1H, amplio), 9.95 (0.4H, s), 10.07 (0.6H, s);

MS^{m/z}: 383 (M+H);

Ejemplos 23 y 24

Cis- y trans- Diasterómeros de 3,5'-difluor-1-(4-metilbenzoil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoracetato de amina

Usando el Procedimiento General E, 4,4-dimetoxi-3-fluor-1-(4-metilbenzoil)piperidina (405 mg, 1.44 mmol) y dihidrocloruro de 2-amino-6-fluorobenzamidina (272 mg, 1.20 mmol) en 2-propanol (8 mL) dió los diasterómeros del título.

Cis-isómero (sal de trifluoracetato; 236 mg, 41%). Sólido amarillo claro. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2.0 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.5 (3H, m), 4.3 (1H, m), 4.8 (1H, m), 6.68 (1H, dd, J 11.7, 8.1 Hz), 6.81 (1H, d, J 8.8 Hz), 7.25 (4H, m), 7.5 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.12 (1H, s); MS^{m/z}: 371 (M+H);

Trans-isómero (sal de trifluoracetato; 219 mg, 38%), sólido blanco. RMN-¹H (DMSO-d₆): δ 2.0 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.4 (3H, m), 4.3 (1H, m), 4.8 (1H, m), 6.66 (1H, dd, J 11.7, 8.1 Hz), 6.74 (1H, d, J 8.1 Hz), 7.25 (4H, m), 7.5 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.88 (1H, s), 10.01 (1H, s); MS^{m/z}: 371 (M+H);

Ejemplos 25 y 26

Cis- y trans- Diasterómeros de 1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5'.8'-trifluoro-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4-trifluoracetato de amina

Usando el Procedimiento General F, 1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-4,4-dimetoxi-3-fluoropiperidina (1.0 g, 3.4 mmol) y dihidrocloruro de 2-amino-3,6-fluorobenzamidina (700 mg, 3.4 mmol) en 2-propanol (20 mL) dió los diasterómeros del título.

Cis-isómero (amina libre; 160 mg, 12%). Sólido amarillo claro. RMN-¹H (Amina libre, DMSO-d₆): δ 1.6-2.00 (2H, m), 3.3-3.6 (3H, m), 4.1-4.7 (2H, m), 6.1 (2H, m), 6.3 (1H, m), 6.6 (1H, bs), 7.1 (1H, m), 8.05 (1H, m), 8.15 (1H, m), 8.75 (1H, s); MS^{m/z}: 401 (M+H);

Trans-isómero (520 mg, 38%), sólido amarillo pálido; RMN-¹H (amina libre, DMSO-d₆): δ 1.65 (1H, m), 2.1 (1H, m), 3.0-3.9 (3H, m), 4.2-4.7 (2H, m), 6.05 (2H, m), 6.35 (1H, m), 6.6 (1H, m), 7.2 (1H, m), 8.1 (2H,), 8.7 (1H, m); MS^{m/z}: 401 (M+H);

Ejemplos 27 a 30

(-)-(3S, 2'R)-, (+)-(3R, 2'S)-, (-)-(3S, 2'S)- Y (+)-(3R, 2'R)- Enantiómeros de 1-(6-ciano-3-piridilcarbonyl)-3,5',8'-trifluoro-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoracetato de amina

El *cis*-diasterómero (Ejemplo 26) (20 mg) se sometió a quiral HPLC con una columna quiral AD (40% 2-propanol en hexanos con 0.1% dietilamina) para dar el *cis*-(-)-(3S, 2'R)-enantiómero (8 mg, 40%) y el *cis*-(+)-(3R, 2'S)-enantiómero (8 mg, 40%).

Cis-(-)-(3S, 2'R)-enantiómero: $[\alpha]_D - 8.4^\circ$ (c 0.38, metanol); MS^m/z : 401 (M+1).

Cis-(+)-(3R, 2'S)-enantiómero: $[\alpha]_D + 11.6^\circ$ (c 0.38, metanol); MS^m/z : 401 (M+1).

El *trans*-diasterómero (Ejemplo 27 (120 mg) se sometió a quiral HPLC con una columna quiral AD (50% etanol en hexanos con 0.1% dietilamina) para dar el *trans*-(-)-(3S, 2'S)-enantiómero (25 mg, 21%) y el *trans*-(+)-(3R, 2'R)-enantiómero (30 mg, 25%).

Trans-(-)-(3S, 2'S)-enantiómero: $[\alpha]_D - 129^\circ$ (c 0.065, metanol); MS^m/z : 401 (M+1). La pureza óptica es >90% ee mediante análisis de HPLC quiral AD.

Trans-(+)-(3R, 2'R)-enantiómero: $[\alpha]_D - 110^\circ$ (c 0.31, metanol); MS^m/z : 401 (M+1). La pureza óptica es >90% ee mediante análisis de HPLC quiral AD.

Ejemplos 31 y 32

Cis- y Trans- Diasterómeros de 1-(4-clorobenzol)-3,5',8'-trifluoro-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoracetato de amina

Utilizando el Procedimiento General F, 1-(4-clorobenzol)-4,4-dimetoxi-3-fluoropiperidina (79mg, 0.31 mmol) e hidrocloreto de 2-amino-3,6-difluorobenzamidina (60mg, 0.35 mmol) en 2-propanol (3 mL) dió los diasterómeros del título.

46

Cis-isómero (sal de trifluoroacetato; 33 mg, 28%). Sólido amarillo claro. RMN-¹H (sal de trifluoroacetato, DMSO-d₆): δ 2.0 (2H, m), 3.2-3.7 (3H, m), 4.0-4.2 (1H, m), 4.6-4.9 (1H, m), 6.75 (1H, m), 7.4 (2H, m), 7.5 (3H, m), 7.8-8.0 (1H, m), 8.6-8.8 (1H, m), 9.9-10.2 (1H, m);
MS^{m/z}: 409 (M+H);

Trans-isómero (sal de trifluoroacetato; 10 mg, 9%). Sólido amarillo claro. RMN-¹H (sal de trifluoroacetato, DMSO-d₆): δ 1.95 (2H, m), 3.2-3.8 (3H, m), 4.4-4.9 (2H, m), 6.75 (1H, m), 7.4 (2H, m), 7.55 (3H, m), 8.2 (1H, m), 8.85 (2H, m), 10.05 (1H, m);
MS^{m/z}: 409 (M+H).

Ejemplos 33 y 34

Cis- y Trans- Diasterómeros de bencil 4'-amino-3,5',8'-trifluoroespiro[piperidina-4,2'-(1'H)-quinazolina]-1-carboxilato

Utilizando el Procedimiento General F, bencil 3-flúor-4,4-dimetoxi-1-piperidina carboxilato (5.30 g, 17.85 mmol) e hidrocloreto de 2-amino-3,6-difluorobenzamidina (4.08 g, 16.7 mmol) en 2-propanol (50 mL), seguido de purificación MPLC, dió los diasterómeros del título.

Cis-isómero (1.89 mg, 28%). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.4 (5H, m), 6.9 (1H, m), 6.3 (1H, m), 5.2 (1H, amplio), 5.14 (2H, s), 4.4-4.0 (2H, m), 3.9 (1H, amplio), 3.5 (2H, amplio), 2.0 (1H, amplio), 1.6 (3H, amplio);
MS^{m/z}: 405 (M+H).

Trans-isómero (2.90 g, 43%). MS^{m/z}: 405 (M+H).

Ejemplo 35

Cis-3,5',8'-Trifluoro-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina

Bencil *cis*-4'-amino-3,5',8'-trifluoro-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-1-carboxilato (1.89 g, 4.67 mmol) se disolvió en metanol (20 mL) y se añadió una cantidad catalítica de 10% Pd/C. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 40 psi a temperatura ambiente durante la noche para dar el compuesto del título (1.22 g, 96.7%).

MS^{m/z}: 271 (M+H).

Ejemplo 36

Trans-3,5',8'-trifluoro-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina

Bencil *Trans*-4'-amino-3,5',8'-trifluoro-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-1-carboxilato (2.90 g, 7.17 mmol) se disolvió en metanol (20 mL) y se añadió una cantidad catalítica de 10% Pd/C. La mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 40 psi a temperatura ambiente durante la noche para dar el compuesto del título (1.89 g, 97.5%).

MS^{m/z}: 271 (M+H).

Procedimiento General G para la síntesis de espirociclos de fluor-piperidina

A una solución de *cis*-3,5',8'-trifluoro-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina ó *Trans*-3,5',8'-trifluoro-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina (1 eq.) en diclorometano se añadió trietiamina (1.5 eq.), seguido de la adición del cloruro ácido (1 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h, luego se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta secar. El producto crudo se purificó mediante columna cromatográfica C-18 (Sistema HPLC Gilson) utilizando 10 a 40% de acetonitrilo en agua conteniendo 0.1% de ácido trifluoroacético para dar el producto puro descado como una sal de trifluoroacetato.

Ejemplo 39**Cis-1-(2-furilcarbonyl)-3,5',8'-trifluoroespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoroacetato de amina**

Usando el Procedimiento General G, *cis*-3,5',8'-trifluoroespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina (90 mg, 0.33 mmol) y cloruro de 2-furoil (43.5 mg, 0.33 mmol) en diclorometano (5 mL), seguido de purificación por HPLC, dió el compuesto del título (sal de trifluoroacetato; 105 mg, 66.5%). RMN-¹H (CDCl₃): δ 2.87 (2H, m), 3.59 (2H, br), 4.20–4.60 (5H, m), 5.30 (1H, br), 6.29 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.95 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.50 (1H, s); MS^{m/z}: 365 (M+H);

Ejemplo 40**Trans-1-(2-furilcarbonyl)-3,5',8'-trifluoroespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoroacetato de amina**

Usando el Procedimiento General G, *trans*-3,5',8'-trifluoroespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina (90 mg, 0.33 mmol) y cloruro de 2-furoil (43.5 mg, 0.33 mmol) en diclorometano (5 mL), seguido de purificación por HPLC, dió el compuesto del título (sal de trifluoroacetato; 110 mg, 69.7%). RMN-¹H (sal de trifluoroacetato DMSO-d₆): δ 2.0 (1H, d, J 14.4 Hz), 2.41 (1H, m), 4.34 (1H, d, J 14.4 Hz), 4.43 (1H, t, J 11.6 Hz), 4.89 (1H, d, J 46.4 Hz), 6.61 (1H, s), 6.73 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.53 (1H, m), 7.84 (1H, s) 8.17 (1H, s), 8.87 (1H, br), 9.19 (1H, br), 10.34 (1H, br); MS^{m/z}: 365 (M+H).

Ejemplos 43 y 44

(+)-(3S, 2'S)- y (-)-(3R, 2'R)- Enantiómeros de *Trans*-1-(4- cianobenzoil)-3,5',8'-trifluoroespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoracetato de amina

El *trans*-diasterómero de 3,5'-difluor-1-(4-cianobenzoil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina (Ejemplo 18, 130 mg) se pasó por una columna quiral OD utilizando 15% etanol en hexano, conteniendo 0.1% dietilamina como eluyente para dar los enantiómeros del título, los cuales fueron luego convertidos en las sales de trifluoracetato correspondientes.

El (+)-(3S, 2'S)-enantiómero fue eluido primero (66.2 mg, 39%; amina libre); sólido amarillo pálido; $[\alpha]_D$: +108.0° (metanol, c 0.13). MS^{m/z}: 382 (M+H).

El (-)-(3R, 2'R)-enantiómero fue eluido segundo (66.2 mg, 37%; amina libre); sólido amarillo pálido. $[\alpha]_D$: -111.4° (metanol, c0.14); MS^{m/z}:382 (M+H).

Ejemplos 45 y 46

(+)-(3R, 2'S)- y (-)-(3S, 2'R)- Enantiómeros de *cis*-1-(4- cianobenzoil)-3,5',8'-trifluoroespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoracetato de amina

El *cis*-enantiómero de 1-(4-cianobenzoil)-3,5',8'-trifluoroespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina (Ejemplo 37, 525 mg) se pasó por una columna quiral AD eluyendo con 20% etanol en hexanos, conteniendo 0.1% dietilamina para dar los enantiómeros del título los cuales fueron luego convertidos en las correspondientes sales de trifluoracetato mediante tratamiento con ácido trifluoroacético.

El (-)-(3S, 2'R)-enantiómero fue eluido primero: (241 mg, 46% rendimiento); $[\alpha]_D$: -46.4° (c0.28, metanol). Para datos espectroscópicos ver Ejemplo 37.

El (+)-(3R, 2'S)-enantiómero fue eluido segundo: (224 mg, 43% rendimiento); $[\alpha]_D$: +52.8° (c0.26, metanol). Para datos espectroscópicos ver Ejemplo 37.

Ejemplos 47 y 48

(3S, 2'S)- y (3R, 2'R)- Enantiómeros de *trans*-1-(4- cianobenzoil)-3,5',8'-trifluoroespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoracetato de amina

El *trans*-diasterómero de 1-(4-cianobenzoil)-3,5',8'-trifluoroespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina (140 mg) se separó mediante una columna quiral AD utilizando 30% etanol en hexanos, conteniendo 0.1% dietilamina como eluyente

El (3S, 2'S)-enantiómero (50 mg, 34%) fue eluido primero. $[\alpha]_D: -34^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). Para datos espectroscópicos ver Ejemplo 38.

El (3R, 2'R)-enantiómero (50 mg, 34%) fue eluido segundo. $[\alpha]_D: +35.0^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). Para datos espectroscópicos ver Ejemplo 38.

Ejemplo 49

Cis-1-(5- ciano-2-piridilcarbonyl)-3,5',8'-trifluoroespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoracetato de amina

a) Ácido 5-cianopicolínico

Una mezcla de 3-ciano-6-metilpiridina (6.12g, 51.7 mmol) y dióxido de selenio (17.5 g, 157.7 mmol) en piridina (100 mL) se calentó por 10 h a 100 a 120°C. El sólido gris se removió mediante filtración y se lavó con metanol y el filtrado se evaporó hasta el secado. El residuo se disolvió en agua (150 mL) y luego se acidificó hasta pH ~ 1 a 2 mediante la adición de ácido hidrocórico concentrado. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua fría (3 X 25 mL) y se secó al vacío para dar un polvo amarillo pálido (6.92 g). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 X 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio acuoso (3 X 50 mL) y se secó utilizando sulfato de sodio. Luego del filtrado y la concentración, se

51
obtuvieron 0.67 g adicionales de un sólido amarillo pálido. Rendimiento total: 7.59 g (99%).

¹H-NMR (acetona-d₆): 9.08 (1H, d, J 1.9), 8.81 (1H, dd, J 8.4, 1.8), 8.30 (1H, d J 8.3), 2.9 (1H, amplio); MS (negativo): 147 (100%, M-H); Pureza: >95% (HPLC, columna C-18, 0 – 30% acetronilo en agua).

b) *Cis*-1-(5- ciano-2-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluoroespiro[piperidina-4,2'-(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoroacetato de amina

Una mezcla de ácido 5-cianopicolínico (125 mg, 0.856 mmol) y carbonildiimidazol (138.7 mg, 0.856 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8mL) a 0°C se agitó por una hora mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. *Cis*-3,5',8'-trifluoroespiro[piperidina-4,2'-(1'H)-quinazolina]-4'-amina (Ejemplo 35; 243 mg, 0.899 mmol) se añadió en una porción y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera y luego se secó sobre sulfato de sodio. Evaporación y purificación MPLC (sílica gel eluida con 10% metanol en diclorometano, conteniendo 0.1% amonía acuosa) dieron el compuesto del título (305 mg, 89.1%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.95-2.30 (2H, m), 3.50-4.20 (4H, m), 4.60-4.90 (1H, d J 46.8 Hz), 6.70 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.90 (1H, m), 8.40 (1H, m), 8.75 (1H, bs), 9.00-9.20 (2H, m), 10.4 (1H, bs).

MS^{m/z}: 401 (M+H).

Ejemplos 50 y 51

(+)-(3R, 2'S)- y (-)-(3S, 2'R)-Enantiómeros de *cis*-1-(5- ciano-2-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluoro-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoroacetato de amina

El *cis*-enantiómero de 1-(5- ciano-2-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluoro-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina (Ejemplo 49(b); 243 mg) se pasó por una columna quiral AD eluyendo con 30% etanol en hexanos conteniendo 0.1% dietilamina para dar los enantiómeros del título, los cuales fueron entonces convertidos en las sales de trifluoroacetato correspondientes.

El (-)-(3S, 2'R)-enantiómero (160 mg como sal de trifluoroacetato, rendimiento 50%) se eluyó primero: $[\alpha]_D +31.7^\circ$ (c 0.45, metanol).

El (+)-(3R, 2'S)-enantiómero (160 mg como sal de trifluoroacetato, rendimiento 50%) se eluyó segundo: $[\alpha]_D +31.1^\circ$ (c 0.6, metanol).

Ejemplo 52

Trans-Diasterómero de 1-(5- ciano-2-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluoro-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-trifluoroacetato de amina

Una mezcla de ácido 5-cianopicolínico (37.85 mg, 0.204 mmol) y carbonildiimidazol (29.97 mg, 0.185 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) a 0°C se agitó por 1 h, mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. El *trans*-diasterómero de 3,5',8'-trifluoro-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina (Ejemplo 36; 50 mg, 0.185 mmol) se adicionó en una porción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó luego sobre sulfato de sodio. Evaporación y purificación MPLC (sílica gel eluyendo con 5% metanol en diclorometano conteniendo 0.1% amonía acuosa) dieron el producto del título (52 mg, 70.2%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.85-2.10 (2H, m), 3.65-3.90 (2H, m), 4.60-4.80 (2H, m), 4.70-5.10 (1H, m), 6.70 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.20 (1H, m), 8.40 (1H, m), 8.82 (1H, bs), 9.00 (1H, m), 9.20 (1H, bs), 10.4 (1H, bs).

MS^m/z : 401 (M+H).

Evaluación de Compuestos para Actividad Biológica

La enzima del óxido nítrico sintasa tiene un número de isoformas y compuestos de fórmula (I), y sus isómeros ópticos y racematos y sales farmacéuticamente aceptables pueden ser tamizadas para actividad inhibidora de la sintasa de óxido nítrico mediante los siguientes procedimientos basados en aquellos de Bredt y Snyder en *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1990, 87, 682, 685. El óxido nítrico sintasa convierte $^3\text{H-L-arginina}$ en $^3\text{H-L-citrulina}$, la cual puede ser separada mediante cromatografía de intercambio de cationes y cuantificada mediante conteo de cintilación.

Tamizaje para actividad neuronal de óxido nítrico sintasa

La enzima es aislada del hipocampo o cerebelo de la rata. El hipocampo o cerebelo de una rata Sprague-Dawley macho (250-275 g) es removido luego de anestesia por CO_2 del animal y decapitación. El sobrenadante cerebelar o hipocampal es preparado mediante homogenización en 50 mM Tris-HCl con 1 mM de amortiguador EDTA (pH 7.2 a 25°C) y centrifugado por 15 minutos a 20,000 g. La L-arginina residual es removida del sobrenadante mediante cromatografía a través de columnas Dowex AG-50W-X8 de forma de sodio e hidrógeno sucesivamente, y otro centrifugado a 1000g por 30 segundos. Para el ensayo, 25 μl del sobrenadante final se añade a cada uno de 96 pozos (de una placa de filtro de 96 pozos) conteniendo 25 μl de un amortiguador de ensayo (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 1.5 mM CaCl_2 , pH 7.4) ó 25 μl de compuesto de prueba en el amortiguador a 22°C y 25 μl del amortiguador de ensayo completo (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 1.5 mM CaCl_2 , 1 mM DTT, 100 μM NADPH, 10 $\mu\text{g/ml}$ calmodulín, pH 7.4). Luego de un período

de equilibración de 10 minutos, 25 µl de una solución de L-arginina (de concentración 18 µM ¹H-L-arginina, 96 nM ³H-L arginina) se añaden a cada pozo para iniciar la reacción. La reacción se detiene luego de 10 minutos mediante la adición de una suspensión de un amortiguador de terminación (20 mM HEPES, 2 mM EDTA, pH 5.5) y una malla 200-400 Dowex AG-50W-X8.

La L-citrulina marcada es separada de la L-arginina marcada mediante el filtrado de cada placa de filtro y 75 µl de cada reacción terminada es añadida a 3 ml de mezcla de cintilación. La L-citrulina es entonces cuantificada mediante conteo por cintilación.

En un experimento típico utilizando el sobrenadante cerebelar, la actividad basal es incrementada por 20.000 dpm/ml de muestra sobre un reactivo blanco que tiene una actividad de 7,000 dpm/ml. Un estándar de referencia, N-nitro-L-arginina, la cual da 80% de inhibición de la sintasa de óxido nítrico a una concentración de 1 µM, es probada en el ensayo para verificar el procedimiento.

Tamizaje para actividad neuronal humana inhibidora del óxido nítrico sintasa

La enzima fue aislada del hipocampo, cortex o cerebelo humano. Sobrenadante cerebelar, cortical o hipocámpal se prepara mediante homogenización de tejido humano congelado (1 a 5g) en 50 mM de Tris-HCl con 1 mM amortiguador EDTA (pH 7.2 a 25°C) y centrifugado por 15 minutos a 20.000 g. L-arginina residual es removida del sobrenadante por cromatografía a través de columnas Dowex AG-50W-X8 con forma de sodio e hidrógeno sucesivamente, y otro centrifugado a 1000g por 30 segundos. Subsecuentemente, el sobrenadante se pasa a través de 2'-5'ADP sefárosa y el nNOS humano es eluido con NADPH.

Para el ensayo, 25 µl de un amortiguador de ensayo (50mM HEPES, 1 mM EDTA, 1.5mM CaCl₂, 1 mM DTT, 100 µM NADPH, 10 µg/ml calmodulín, pH 7.4). Luego de un período de equilibración de 30 minutos, 25 µl de una solución de L-arginina (de

concentración 12 μM ^1H -L-arginina, 96nM ^3H -L-arginina) se añade a cada tubo de ensayo para iniciar la reacción. La reacción se detiene luego de 30 minutos mediante la adición de 200 μl de una suspensión de amortiguador de terminación.(20 mM HEPES, 2 mM EDTA, pH 5.5) y una malla Dowex AG-50W-X8.

La L-citrulina marcada es separada de la L arginina marcada por filtrado de cada placa de filtro y 75 μl de cada reacción terminada se agregan a una mezcla de cintilación de 3 ml. La L-citrulina es entonces cuantificada por conteo de cintilación.

En un experimento típico utilizando el sobrenadante cerebelar, la actividad basal es incrementada por 20,000 dpm/ml de muestra sobre un reactivo blanco que tiene una actividad de 7,000 dpm/ml. Un estándar de referencia, N-nitro-L-arginina, el cual da 80% de inhibición del óxido nítrico sintasa a una concentración de 1 μM , es probada en el ensayo para verificar el procedimiento.

Tamizaje para actividad inhibidora inducible humana del óxido nítrico sintasa.

iNOS parcialmente purificado fue preparado a partir de células DLD1 cultivadas y lisadas, las cuales han sido activadas con TNF-alfa, interferon gama y LPS. El centrifugado a 1000 g removi6 desechos celulares y la L-arginina residual fue removida del sobrenadante mediante cromatografía a través de columnas Dowex AG-50W-X8 de forma de sodio e hidrógeno sucesivamente.

Para el ensayo, 25 μl del sobrenadante final es añadido a cada una de 96 pozos (de un placa de filtro de 96 pozos) que contiene 25 μl de un amortiguador de ensayo (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 1.5 mM CaCl_2 , pH 7.4) 6 25 μl de compuesto de prueba en el amortiguador de ensayo a 22°C y 25 μl de amortiguador de ensayo completo (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 1.5 mM CaCl_2 , 1 mM DTT, 100 μM DTT, 100 μM NADPH, 10 $\mu\text{g/ml}$ calmodulín, pH 7.4). Luego de un período de equilibración de 30 minutos, 25 μl de una solución de L-arginina (de concentración 12 μM ^1H -L-arginina, 96 nM ^3H -L-arginina)

se añade a cada tubo de prueba para iniciar la reacción. La reacción es detenida luego de 30 minutos mediante la adición de 200 μ l de una suspensión de amortiguador de terminación (20mM HEPES, 2 mM EDTA, pH 5.5) y malla 200-400 Dowex 50W-X8.

La L-citrulina marcada es separada de la L-arginina marcada mediante el filtrado de cada placa y 75 μ l de cada reacción terminada es añadida a 3 ml de una mezcla de cintilación. La L-citrulina es entonces cuantificada mediante conteo de centelleo.

En un experimento típico utilizando el sobrenadante DLDI, la actividad basal es incrementada en 10.000 dpm/ml de muestra sobre un reactivo blanco que tiene una actividad de 5.000 dmp/ml. Un estándar de referencia, N-metil-L-arginina, el cual da 80% de inhibición del óxido nítrico sintasa a una concentración de 1 μ M, es probada para verificar el procedimiento.

Tamizaje para actividad inhibidora de óxido nítrico sintasa endotelial

La enzima es aislada de las células endoteliales de la vena umbilical (HUVECs) mediante un procedimiento basado en el de Pollock *et al* en *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1991, 88, 10480-10484. HUVECs fueron comprados a Clonetics Corp (San Diego, CA, USA) y cultivados para confluencia. Las células pueden mantenerse hasta el pasaje 35 a 40 sin pérdida significativa de rendimiento de óxido nítrico sintasa. Cuando las células alcanzan la confluencia, son resuspendidas en amortiguador con fosfato salino de Dulbecco, centrifugadas a 800 rpm por 10 minutos, y la bolita de células es luego homogenizado en 50 mM de Tris-HCl helado, 1 mM EDTA, 10% glicerol, 1 mM fenilmetilsulfonilfluoruro, 2 μ M leupeptin a pH 4.2. luego de un centrifugado a 34.000 rpm por 60 minutos, la bolita es solubilizada en el amortiguador de homogenización el cual también contiene 20 mM CHAPS. Luego de 30 minutos de incubación en hielo, la suspensión es centrifugada a 34000 rpm durante 30 minutos. El sobrenadante resultante es almacenado a -80°C hasta su uso.

Para el ensayo, 25 μ l del sobrenadante final es añadido a cada uno de 12 tubos conteniendo 25 μ l de solución de L-arginina (de concentración 12 μ M ^{1} H-L-arginina, 64 nM ^{3} H-L-arginina) y 25 μ l de un amortiguador de ensayo (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 1.5 mM CaCl_2 , pH 7.4) ó 25 μ l de compuesto de prueba en el amortiguador de prueba a 22°C. A cada tubo de ensayo se le añadieron 25 μ l de amortiguador de ensayo completo (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 1.5 mM CaCl_2), 1 mM DTT, 100 μ M NADPH, 10 μ g/ml calmodulín, 12 μ M tetrahidrobiopterín, pH 7.4) para iniciar la reacción, y la reacción es detenida luego de 10 minutos mediante la adición de 2 ml de un amortiguador de terminación (20 mM HEPES, 2 mM EDTA, pH 5.5).

La L-citrulina marcada es separada de la L-arginina marcada por cromatografía sobre una columna Dowex AG-50W-X8 malla 200-400. Una porción de 1 ml de cada mezcla de reacción terminada se añade a una columna individual de 1 ml y el eluente combinado con el de dos lavados de 1 ml de agua destilada y 16 ml de la mezcla de cintilación. La L-citrulina es entonces cuantificada mediante conteo por cintilación.

En un experimento típico, la actividad basal es incrementada en 5.000 dpm/ml de muestra sobre un reactivo blanco que tiene una actividad de 1500 dpm/ml. Un estándar de referencia, N-nitro-L-arginina, que da 70-90% de inhibición de óxido nítrico sintetasa a una concentración de 1 μ M, es probado en el ensayo para verificar el procedimiento.

En los tamizajes para actividad de inhibición de óxido nítrico sintasa, la actividad del compuesto es expresada como IC_{50} (la concentración de sustancia de la droga que da 50% de inhibición de la enzima en el ensayo). Valores IC_{50} para compuestos de prueba fueron inicialmente estimados desde la actividad de inhibición de soluciones de los compuestos de 1, 10 y 100 μ M. Compuestos que inhibieron la enzima en al menos 50% a 10 μ M fueron re-probados utilizando concentraciones más apropiadas de manera que un IC_{50} pudiera ser determinado.

58

Modelo de hiperalgesia térmica

Los compuestos fueron probados para actividad biológica en un modelo de ratón de hiperalgesia térmica (prueba de inmersión de cola) a continuación de una inflamación de Freund completa adyuvante-inducida.

Se utilizaron ratones machos CD1 (Charles River, St. Constant, Canada). Su peso fue de 25 a 27 g al momento de la llegada. Se enjaularon en grupos de 5 en habitaciones mantenidas termostáticamente a 20°C con un ciclo luz/oscuridad de 12:12 horas y libre acceso a comida y agua. Luego de la llegada, se les permitió aclimatarse por al menos 24 horas antes de las pruebas.

La inyección del Adyuvante Completo de Freund (FCA) – Los ratones fueron colocados en pequeñas cámaras y anestesiados utilizando isoflurano, 5% en O₂, 800-900 ml por minuto. La cola de cada animal fue inyectada con 20 µl de FCA, cada ml conteniendo un mg de Micobacterium Tuberculosis (Sigma; H 37Ra, ATCC 25177) matada al calor, secada y suspendida en 0.85 ml de aceite mineral y 0.15 ml de monooleato de manida. A los animales se les permitió despertarse bajo observación en su propia jaula.

24 a 72 horas después, los animales se introdujeron en una habitación de prueba 30 minutos antes de que el examen se llevara a cabo, para permitirles adaptarse a su nuevo ambiente. Un baño térmico de 6 litros (Lauda E100) fue empleado para la prueba de inmersión de la cola. Un mecanismo de retroalimentación mantuvo la temperatura del agua en un valor fijo durante toda la prueba. La respuesta esperada del animal es un movimiento rápido de la cola, para lo cual se fijó un límite de 60 segundos.

Cada grupo probado estaba compuesto por 10 animales. Los animales eran excluidos si el examinador notaba la ausencia de inflamación en la cola o la presencia de una cola azul. 60 animales fueron ubicados al azar en 6 grupos de 10 animales. El primer grupo fue un grupo control y el segundo grupo estaba compuesto por los animales

inyectados con FCA. A ambos grupos se les administró el mismo vehículo que se utilizó para la administración de la droga. La droga fue administrada por vía IV, SC ó PO. A los otros 4 grupos se les administró la droga bajo estudio disuelta en el vehículo. Para controlar el efecto de la anestesia administrada durante las inyecciones de FCA, todos los animales probados, incluyendo los animales de control, fueron anestesiados.

La información se introdujo en un programa de hoja de cálculo (Microsoft Excel, versión 1997). La información concerniente a los detalles del experimento fue añadida al archivo en Excel y guardado para análisis posterior.

La información fue recogida en "segundos", los cuales expresaron la latencia para obtener una respuesta por parte del animal. Las desviaciones media y estándar se calculó para cada grupo y una prueba T de Student se empleó para determinar la diferencia estadística entre el grupo de control y el grupo inyectado con FCA. Para determinar el efecto de medicamentos, un análisis de varianza de una vía (ANOVA) se llevó a cabo, seguido de un análisis post-hoc utilizando la comparación múltiple LSD a un nivel de significancia de 0.05 disponible en el paquete de programas Statistica.

El efecto del medicamento en estudio fue expresado gráficamente utilizando la diferencia de tiempo entre cada dosis y el grupo FCA, siendo esta diferencia la sustracción de la latencia media del grupo FCA (i.e., $\Delta \text{Latencia} = \text{Latencia Media (Dosis x)} - \text{Latencia Media (grupo tratado FCA + vehículo)}$). Esto permitió el cálculo de un ED₅₀, el cual es el medicamento necesario para inducir el 50% del efecto. Para la prueba de inmersión de la cola, el 50% del efecto corresponde a un incremento del 50% sobre la latencia de respuesta del grupo de animales tratado con FCA.

Alodina mecánicamente inducida de lesión mononeuropática en el nervio de ratón

Los compuestos se probaron para actividad biológica alodina mecánicamente inducida de lesión neuropática en el nervio de ratón, luego de una ligadura crónica del nervio ciático.

Se utilizaron ratones machos CD1 (Charles River, St. Constant, Canada). Su peso fue de 25 a 27 g al momento de la llegada. Se enjaularon en grupos de 5 en habitaciones mantenidas termostáticamente a 20°C con un ciclo luz/oscuridad de 12:12 horas y libre acceso a comida y agua. Luego de la llegada, se les permitió aclimatarse por al menos 24 horas antes de las pruebas.

Ligadura crónica del nervio ciático – Los ratones fueron anestesiados empleando isoflurano (5%, 850-900 ml O₂; Aerrane/Janssen). La parte posterior izquierda de la piel de un ratón fue afeitada y luego se estregó con 70% etanol seguido por proviodina. Una incisión de 1 cm se hizo a lo largo del eje lateral del eje del fémur izquierdo. El tejido subcutáneo fue suavemente disecado exponiendo la musculatura superficial. Los músculos encontrados en esta ubicación, el *biceps femoris*, son bisecados por una línea de tejido conjuntivo blanco. El músculo se apartó en esta articulación para mostrar el nervio ciático por debajo de él. El nervio ciático fue aislado y el tejido alrededor de él se removió. La ligadura del nervio ciático fue hecha mediante dos ligaduras (2 nudos, seda 4-0) y la piel se cerró con pegante quirúrgico 3M Velbond™. A los ratones se les dio de 6 a 8 días de recuperación antes de ser examinados.

Prueba utilizando los filamentos incrementales von Frey – Los ratones se colocaron en un soporte de malla de alambre bajo un cilindro plástico con cubierta transparente de aproximadamente 10 cm de diámetro y 10 cm de alto. Una serie de filamentos von Frey de dureza incrementada logarítmicamente (0.03, 0.07, 0.17, 0.41, 1.20, 3.63 y 8.51 g) (Stoeling) se aplicaron a la (AU-10.3) región plantar media de la pata posterior izquierda desde debajo del piso de malla del aparato de prueba. Los filamentos fueron aplicados

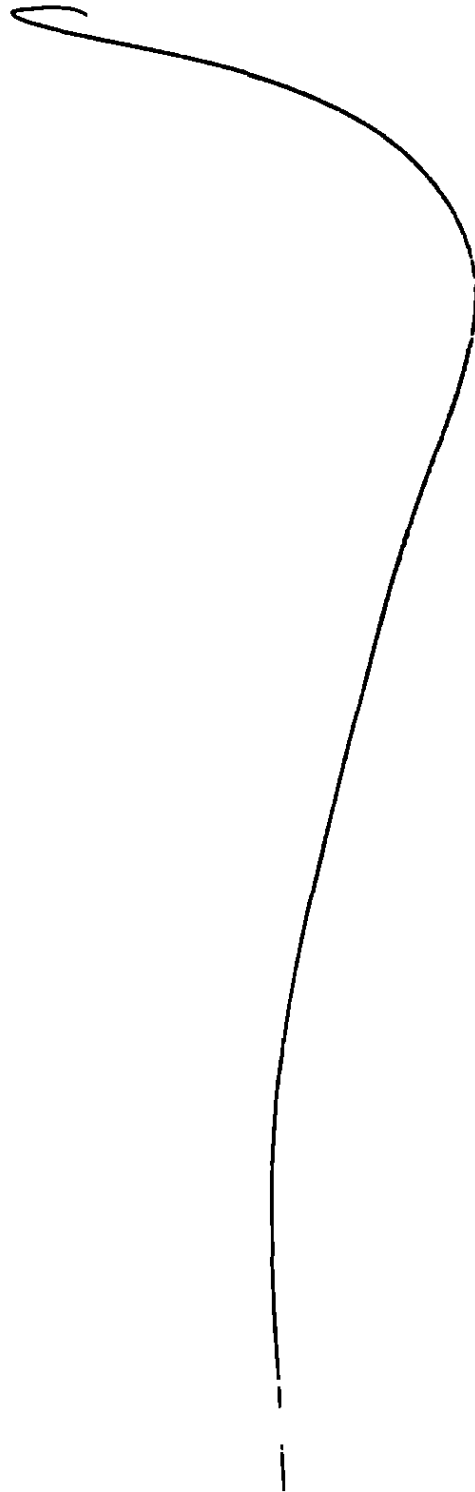
perpendicularmente a la superficie plantar con suficiente fuerza como para causar una ligera depresión en la pata, y se sostuvieron en su lugar durante 2 segundos. Una respuesta positiva fue grabada si la pata era retirada rápidamente. Un encogimiento inmediatamente después de retirar el filamento fue también considerado una respuesta positiva. El primer filamento es el de 0.41 g. Si no había respuesta, el tamaño del filamento era incrementado. En caso contrario, el tamaño del filamento era disminuido.

Cada grupo examinado estaba compuesto de 10 animales. Los animales eran excluidos si el examinador notaba la ausencia de signos de neuropatía: cojera ligera y flexión de los dedos de las patas. 50 animales fueron ubicados al azar en 5 grupos de 10 animales. El primer grupo fue el grupo de control y el segundo grupo estaba compuesto por los animales tratados con ligadura crónica. A ambos grupos se les administró el mismo vehículo de administración del medicamento. El medicamento fue administrado IV, SC y PO. A los otros tres grupos se les administraron diferentes concentraciones del medicamento en estudio disuelto en el vehículo. Para controlar el efecto de la anestesia administrada durante la cirugía de ligadura crónica, todos los animales examinados, incluyendo los animales de control, fueron anestesiados.

La información se recogió en "gramos", los cuales expresan la cantidad media de presión necesaria para obtener una respuesta del animal. Las desviaciones media y estándar fueron calculadas para cada grupo y una prueba de comparación Múltiple LSD se empleó para determinar la diferencia estadística entre el grupo control y el grupo tratado con CCL. Para determinar el efecto de los medicamentos, se llevó a cabo un análisis de varianza de una vía (ANOVA), seguido de un análisis pos-hoc utilizando la prueba de comparación múltiple LSD a un nivel de significancia de 0.05, disponible con el programa SAS.

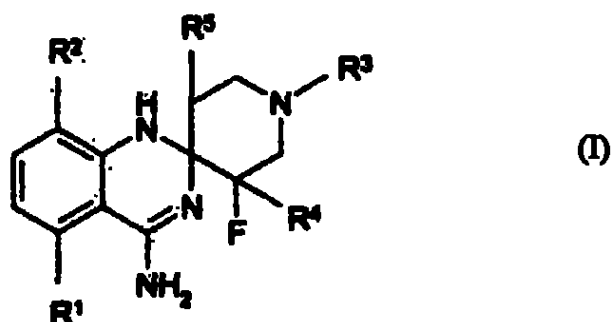
El efecto del medicamento en estudio se expresó gráficamente como porcentaje inverso entre cada dosis y la ventana entre el grupo tratado con ligadura crónica y el grupo de control. Por razones de comparación, los umbrales en bruto se convirtieron a porcentajes

del efecto máximo posible (% MPE) (de acuerdo con Chaplan et al. 1994), designando los umbrales de retiro de las patas tratadas con vehículo (baselines) como 0% efecto, y asignando un valor de 100% de efecto y asignando un valor de corte de 100% de efecto a umbrales de 2.32 g: así, valores %MPE cercanos a 100 indican umbrales mecánicos normales, mientras que un valor cercano a 0 indica alodinia. Esto permitió el cálculo del ED 50% inverso, el cual es la cantidad de medicamento necesario para invertir el efecto alodínico en 50% de la diferencia entre el grupo de ligadura crónica y el nivel de control.



Reivindicaciones

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



en el cual:

R^1 representa H, F ó Cl;

R^2 representa H, F ó CH_3 ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste de:

- a. H; ó
- b. $-CO-X$

en donde X representa:

- i. un anillo aromático C_6 a C_{10} , opcionalmente sustituido por uno o mas sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, Cl, F, Br, I, CF_3 , OCF_3 , C_1-C_3 alquil y , C_1-C_3 alcoxi;
 - ii. un anillo heteroaromático con 5 a 10 átomos de anillo en donde al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado entre O, N ó S; y en donde dicho anillo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, Cl, F, Br, I, CF_3 , OCF_3 , C_1-C_3 alquil y C_1-C_3 alcoxi; o
 - iii. C_1-C_6 alcoxi ó $-O-(CH_2)_n$ -fenil, en donde n representa un entero entre 0 y 3;
- y tanto R^4 como R^5 representan ambos H; ó R^4 representa H y R^5 representa F; ó R^4 representa F y R^5 representa H;

y diastereómeros, enantiómeros, racematos y tautómeros resultantes y sales resultantes farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 y R^5 cada uno representa H.
3. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^1 y R^2 representan independientemente H ó F.
4. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 representa F.
5. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^3 representa $-CO-X$.
6. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 5, en donde X representa fenil, furil, tienil o piridil opcionalmente sustituidos con CN, CH_3 ó Cl.
7. Un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es:

cis-1-(4-cianobenzoil)-3-flúorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-1-(4-cianobenzoil)-3-flúorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-1-(4-clorobenzoil)-3-flúorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-1-(4-clorobenzoil)-3-flúorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3-flúorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3-flúorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-3-flúor-1-(4-metilbenzoil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-3-flúor-1-(4-metilbenzoil)-espiro[piperidina-4,2'(1H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-3-flúor-1-(2-furilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;
trans-3-flúor-1-(2-furilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;
cis-3-flúor-1-(2-tienilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;
trans-3-flúor-1-(2-tienilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;
cis-3,5'-diflúor-1-(2-tienilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;
trans-3,5'-diflúor-1-(2-tienilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;
cis-3,5'-diflúor-1-(4-clorobenzoil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;
trans-3,5'-diflúor-1-(4-clorobenzoil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;
cis-3,5'-diflúor-1-(4-cianobenzoil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;
trans-3,5'-diflúor-1-(4-cianobenzoil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;
cis-3,5'-diflúor-1-(2-furilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;
trans-3,5'-diflúor-1-(2-furilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;
cis-3,5'-diflúor-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-
amina;
trans-3,5'-diflúor-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-
amina;
cis-3,5'-diflúor-1-(4-metilbenzoil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;
trans-3,5'-diflúor-1-(4-metilbenzoil)-espiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;
cis-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluorespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-
amina;

(-)-(3S, 2'R)-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5'-8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(+)-(3R, 2'S)-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5'-8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(-)-(3S, 2'S)-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(+)-(3R, 2'R)-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-1-(4-clorobenzoil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-1-(4-clorobenzoil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

bencil cis-4'-amino-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-1-carboxilato;

bencil trans-4'-amino-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-1-carboxilato;

cis-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-1-(4-cianobenzoil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-1-(4-cianobenzoil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-1-(2-furilcarbonil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-1-(2-furilcarbonil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-1-(2-tienilcarbonil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-1-(2-tienilcarbonil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(+)-(3S, 2'S)-trans-1-(4-cianobenzoil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(-)-(3R, 2'R)-trans-1-(4-cianobenzoil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(+)-(3R, 2'S)-cis-1-(4-cianobenzoil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(-)-(3S, 2'R)-cis-1-(4-cianobenzoil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(3S, 2'S)-trans-1-(4-cianobenzoil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(3R, 2'R)-trans-1-(4-cianobenzoil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

cis-1-(5-ciano-2-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(+)-(3R,2'S)-cis-1-(5-ciano-2-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

(-)-(3S,2'R)-cis-1-(5-ciano-2-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

trans-1-(5-ciano-2-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluórespiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina;

y sales con adición de ácido resultantes.

8. Un compuesto de fórmula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en terapia.
9. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un isómero óptico, racemato o tautómero resultante o una sal resultante farmacéuticamente aceptable, opcionalmente mezclado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
10. El empleo de un compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un isómero óptico, racemato o tautómero resultante o una sal resultante farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades humanas o condiciones en las cuales la inhibición de la actividad del óxido nítrico sintasa es benéfico.
11. El empleo, como fue reivindicado en la reivindicación 10, en donde es predominante la isoforma inducible del óxido nítrico sintasa que es inhibida.
12. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un isómero óptico, racemato o tautómero resultante, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del dolor.
13. El uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un isómero óptico, racemato o tautómero resultante, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la inflamación.
14. Un método de tratamiento o de reducción del riesgo de una enfermedad o condición humana en la cual la inhibición de la actividad del óxido nítrico sintasa

sea benéfica, la cual comprende la administración, a una persona que sufre de, o que es susceptible a tal enfermedad o condición, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o de un isómero óptico, racemato o tautómero resultante, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

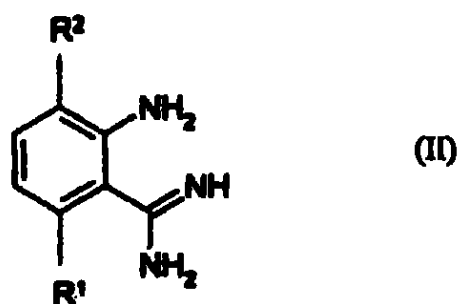
15. Un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 14 en el cual es predominante la isoforma indícible de óxido nítrico sintasa que es inhibida.

16. Un método de tratamiento, o de reducción del riesgo de dolor, el cual comprende la administración a una persona que sufre de o que es susceptible de tal condición, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o uno de sus isómeros ópticos, racematos o tautómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. Un método de tratamiento, o de reducción del riesgo de inflamación, el cual comprende la administración a una persona que sufre de o que es susceptible de tal condición, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o uno de sus isómeros ópticos, racematos o tautómeros o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

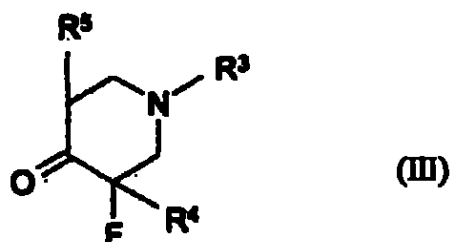
18. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y de sus isómeros ópticos, racematos y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables, el cual comprende la preparación de un compuesto de fórmula (I) mediante:

a. Reacción del correspondiente compuesto de fórmula (II) o una de sus sales



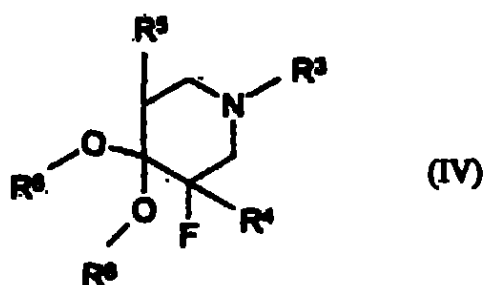
en donde R^1 y R^2 son como se definió en la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula (III) o una de sus sales



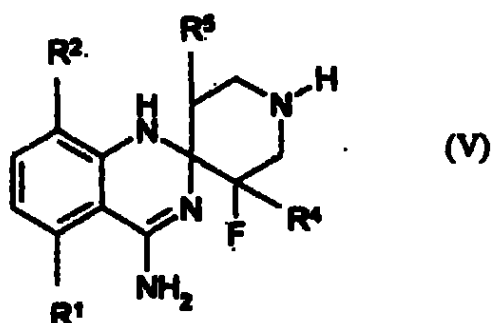
en donde R^3 , R^4 y R^5 son como se definió en la reivindicación 1; ó

b. Reacción del correspondiente compuesto de fórmula (II) o de una de sus sales, con un compuesto de fórmula (IV) o una de sus sales



en donde R^3 , R^4 y R^5 son como se definió en la reivindicación 1 y R^6 representa C_1 - C_3 alquil; o

c. Reacción del correspondiente compuesto de fórmula (V) o una de sus sales,

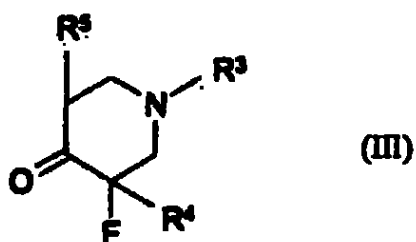


en donde R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son como se definió en la reivindicación 1;

con un compuesto de fórmula $L-CO-X$, en donde X es como se definió en la reivindicación 1 y L representa un grupo saliente, tal como Cl ó OH ;

y en donde se desee o sea necesario, convirtiendo el compuesto resultante de fórmula (I), u ótra de sus sales en una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o convirtiendo el compuesto resultante de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I); y en donde sea necesario, convirtiendo el compuesto resultante de fórmula (I) en uno de sus isómeros ópticos.

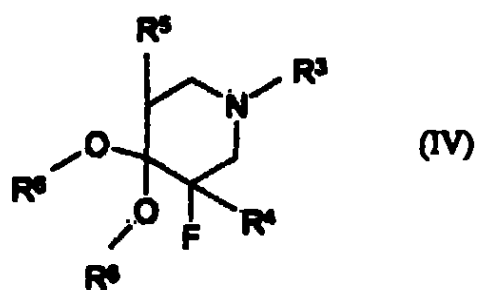
19. Un intermedio útil en la síntesis de un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, siendo dicho intermedio un compuesto de fórmula (III).



en donde R^3 , R^4 , y R^5 son como se definió en la reivindicación 1,

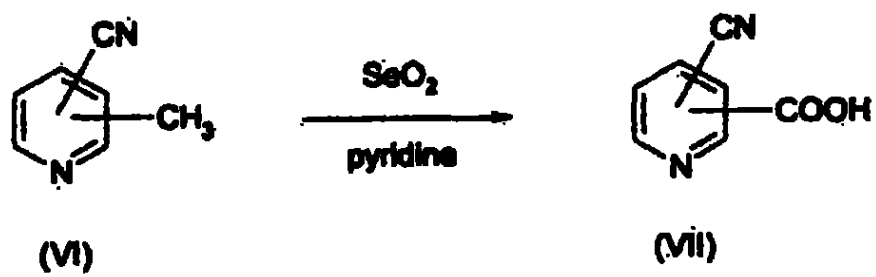
con la salvedad de que el compuesto en donde R^4 y R^5 representa cada uno H y R^3 representa $-CO-O$ -ter-butil no se reivindica.

20. Un intermedio útil en la síntesis de un compuesto de fórmula (I), de acuerdo con la reivindicación 1, siendo dicho intermedio un compuesto de fórmula (IV).



en donde R^3 , R^4 , y R^5 son como se definió en la reivindicación 1 y R^6 representa C_1-C_3 alquil.

21. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VII):



en donde un compuesto correspondiente de fórmula (IV) es oxidado por calentamiento con dióxido de selenio en piridina, generalmente a aproximadamente 100°C.

fdio 73 Extracto para publicación
02-12-2002

EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DE MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

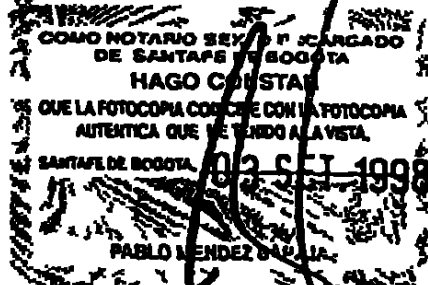
HACE CONSTAR

Que el señor Gabriel Rueda se encuentra debidamente
registrado ante este Ministerio como traductor e
interprete oficial para los idiomas INGLES -ESPAÑOL
ESPAÑOL - INGLES

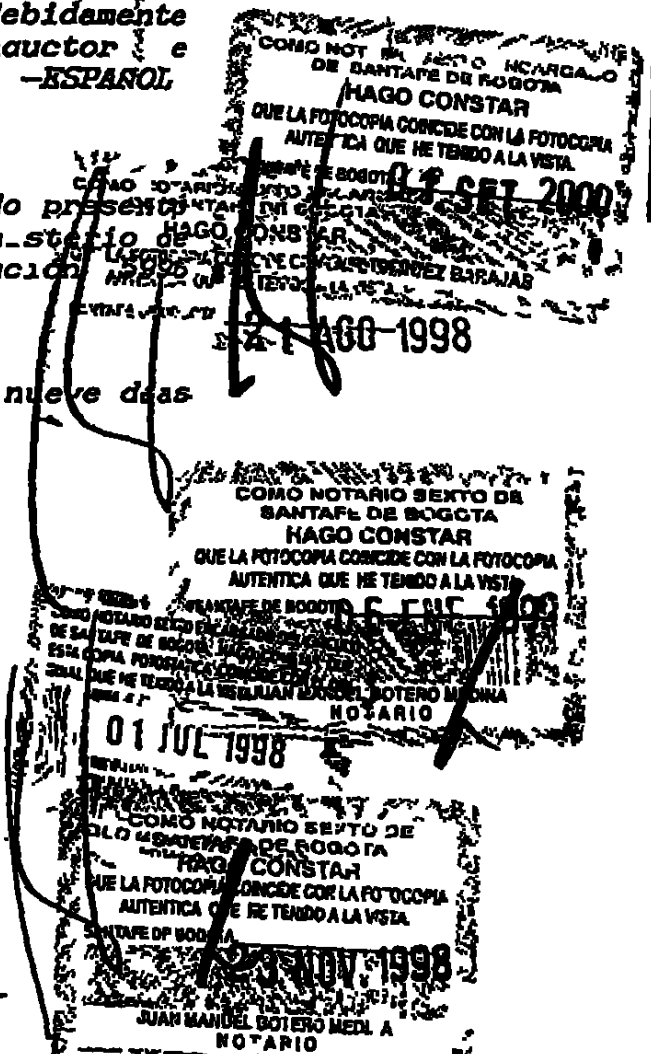
Para efectos de esta certificación el interesado presentó
copia autenticada de la certificación del Ministerio de
Justicia acerca de la vigencia de la resolución
1982

Dada en Santafé de Bogotá D C a los diez y nueve días
(19) del mes de diciembre de 1994

Neibón Sánchez Torres
Jefe Area de Legalizaciones



NSI/gtm





Ministerio de Justicia y del Derecho

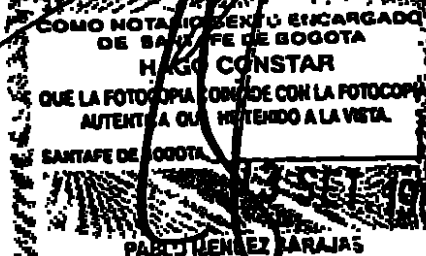
EL SECRETARIO GENERAL DEL MINISTERIO DE
JUSTICIA Y DEL DERECHO

CERTIFICA:

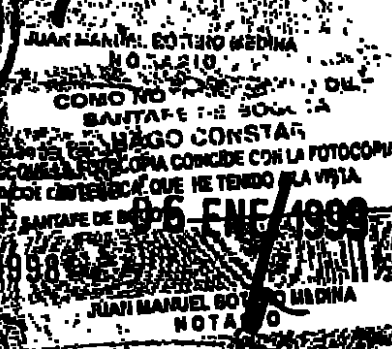
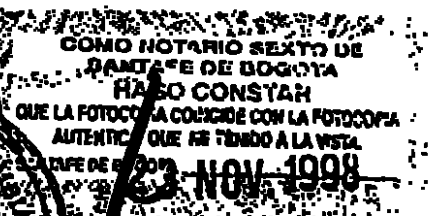
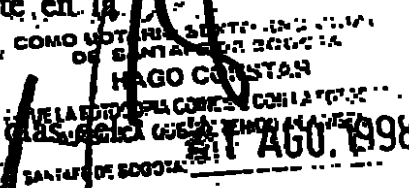
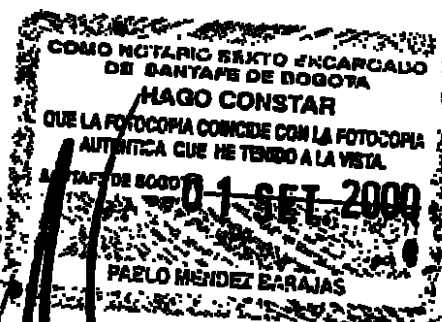
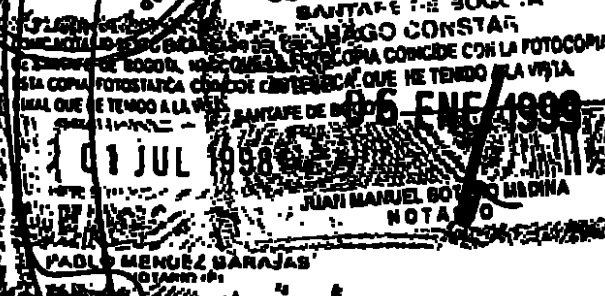
Que por Resolución 5996 del 29 de noviembre de 1982, le fue expedida licencia para ejercer funciones de Traductor e Intérprete Oficial en los idiomas INGLES-ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLES a GABRIEL RUEDA CHADID, identificado con la cédula de ciudadanía No. 17.124.145 expedida en Bogotá. Que dicha resolución se encuentra vigente en la fecha.

A solicitud del interesado, en Santafé de Bogotá D.C., a los 17 días del mes de noviembre de 1994.

JORGE LOIS SABOGAL SABOGAL



SECRETARIO GENERAL



75

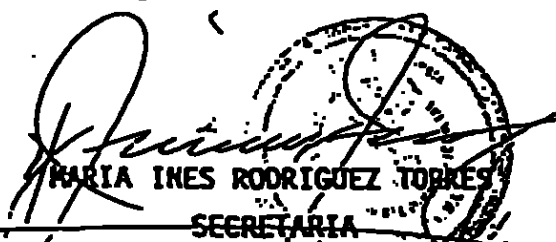
TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL DE SANTAFE DE BOGOTA
SECRETARIA GENERAL

LA SUSCRITA SECRETARIA DEL H. TRIBUNAL SUPERIOR DEL DISTRITO JUDICIAL
DE SANTAFE DE BOGOTA,

CERTIFICA:

Que el Acuerdo No. 183 de diciembre 3 de 1982 emanado de esta Corporación, por medio del cual dió posesión al señor GABRIEL RUEDA CHUPIO identificado con Cédula de Ciudadanía número 17.124.145 de Bogotá, como TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL de los idiomas INGLES-ESPAÑOL-INGLES, en virtud de la Resolución No. 5996, de 1994, es VIGENTE.

Se expide en Santafé de Bogotá D.C., a dieciseis (16) de noviembre de mil novecientos noventa y cuatro (1994).


MARIA INES RODRIGUEZ TORRES
SECRETARIA



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, 08 SET 1998
PABLO MENDEZ BARRAJAS

crm./

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, 01 SET 2000
PABLO MENDEZ BARRAJAS

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, 01 JUL 1998
JUAN MANUEL GONZALEZ MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA, 23 NOV 1998
JUAN MANUEL GONZALEZ MEDINA
NOTARIO

32
76

Astra Zeneca AB C-2283-ICO

REF: LLC-0013-2001. La presente es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción es elaborada por Gabriel Rueda Chadid (Traductor Oficial).

PRV

Patent-OCH Registreringsverket

CERTIFICACION

Se certifica que anexo se encuentra fiel copia de los documentos tal y como fueron radicados originalmente ante la Oficina de Registros y Patentes en relación con la siguiente solicitud de patente.

La solicitud se presentó originalmente en inglés.

(71) Solicitante: AstraZeneca AB, Södertälje SE

(21) Número de Solicitud de Patente. 0000477-0

(88) Fecha de presentación: 2000-02-14

Estocolmo, 2000-12-19

Por y en representación de la Oficina de Registros y patentes.

Therese Friberger (Hay firma y sello)

Derechos: 170

38
77

La suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la Ciudad de Estocolmo, Suecia, certifica que THERESE FRIEBERGER autorizado para firmar en nombre de la PRV, REGISTRO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL DE SUECIA ha otorgado y firmado el documento que antecede.

Derechos: 250 Coronas

Estocolmo, 2000-12-27

Hay firma y Sello

CONSULADO DE COLOMBIA EN ESTOCOLMO, SUECIA

Fecha: 2000-12-29

No. 4259

Previa la confrontación correspondiente DA FE de que la firma que aparece en este documento es similar a la REGISTRADA aquí por Anne-marie Bonde, Notario Público de la Ciudad de Estocolmo, Suecia.

Firmado y Sallado por

MARIA SMITH RUEDA

Encargada de las Funciones Consulares

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

No. 214835

Fecha: Enero 30, 2001.

MARIA SMITH RUEDA, cuya firma aparece en el documento desempeña las funciones indicadas.

Jefe de Legalizaciones, Santafé de Bogotá D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

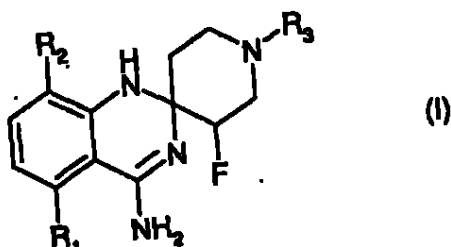
216387
Gabriel Pineda
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

3001 FEB 5 A 10 57
[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la formula I:



donde

R₁ es H, F o Cl;

R₂, H, F o CH₃; y

R₃ se selecciona a partir del grupo conformado por:

a) H;



i) un anillo aromático C₆-C₁₀, sustituido opcional por CN, Cl, F, Br, I, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₃, i alcoxi C₁-C₃;

ii) un anillo heteroaromático que tiene de 5 a 10 átomos anulares y donde por lo menos un átomo de anillo es heteroátomo que se selecciona a partir de O, N, o S, y se sustituye opcionalmente por CN, Cl, F, Br, I, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₃, o alcoxi C₁-C₃; y

iii) -O-(CH₂)_n-fenilo, donde n es 0-3;

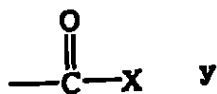
al igual que las sales, isómeros y enantiómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la formula

80
79

(I) anterior.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R₃ es



X es:

i) un fenilo sustituido opcionalmente por CN, Cl, F, Br, metoxi y alquilo C₁-C₃;

ii) un arilo heterocíclico de cinco o seis miembros con un heteroátomo seleccionado a partir de O, N, o S y sustituido opcionalmente por CN, Cl, F, Br, metoxi y alquilo C₁-C₃; y

iii) -O-(CH₂)_n-fenilo, donde n es 0-3.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde X es un fenilo sustituido opcionalmente por CN, Cl, F, Br, metoxi, y alquilo C₁-C₃.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde X es un arilo heterocíclico de cinco miembros con un heteroátomo selecciona a partir de O, N o S, y sustituido opcionalmente por CN, Cl, F, Br, metoxi, y alquilo C₁-C₃.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde X es un arilo heterocíclico de seis miembros con un heteroátomo selecciona a partir de O, N o S, y sustituido opcionalmente por CN, Cl, F, Br, metoxi, y alquilo C₁-C₃.

81
90

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde X es $-O-(CH_2)_n$ -fenilo, donde n es 0-3.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mismo se selecciona a partir del grupo conformado por:

cis-1-(4-cianobenzoil)-3-fluorospiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
trans-1-(4-cianobenzoil)-3-fluorospiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
cis-1-(4-clorobenzoil)-3-fluorospiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
trans-1-(4-clorobenzoil)-3-fluorospiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
cis-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3-fluorospiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
trans-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3-fluorospiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
cis-3-fluoro-1-(4-metilbenzoil)-spiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
trans-3-fluoro-1-(4-metilbenzoil)-spiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
cis-3-fluoro-1-(2-furilcarbonil)-spiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
trans-3-fluoro-1-(2-furilcarbonil)-spiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
cis-3-fluoro-1-(2-tienilcarbonil)-spiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;

trans-3-fluoro-1-(2-tienilcarbonil)-spiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
 cis-3,5'-difluoro-1-(2-tienilcarbonil)-spiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
 trans-3,5'-difluoro-1-(2-tienilcarbonil)-spiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
 cis-3,5'-difluoro-1-(4-clorobenzoil)-spiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
 trans-3,5'-difluoro-1-(4-clorobenzoil)-spiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
 cis-3,5'-difluoro-1-(4-cianobenzoil)-spiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
 trans-3,5'-difluoro-1-(4-cianobenzoil)-spiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
 cis-3,5'-difluoro-1-(2-furilcarbonil)-spiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
 trans-3,5'-difluoro-1-(2-furilcarbonil)-spiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
 cis-3,5'-difluoro-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-spiro-[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
 trans-3,5'-difluoro-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-spiro-[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
 cis-3,5'-difluoro-1-(4-metilbenzoil)-spiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
 trans-3,5'-difluoro-1-(4-metilbenzoil)-spiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
 cis-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluorospiro-[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;
 (-)-(3S, 2'R)-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluorospiro-[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina

trifluoroacetato;

(+)-(3R, 2'S)-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluorospiro-[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;

trans-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluorospiro-[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;

(-)-(3S, 2'S)-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluorospiro-[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;

(+)-(3R, 2'R)-1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-3,5',8'-trifluorospiro-[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;

cis-1-(4-clorobenzoil)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;

trans-1-(4-clorobenzoil)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina trifluoroacetato;

benzil cis-4'-amino-3,5',8'-trifluorospiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-1-carboxilato;

benzil trans-4'-amino-3,5',8'-trifluorospiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-1-carboxilato; y

cis-3,5',8'-trifluorospiro[piperidina-4,2'(1'H)-quinazolina]-4'-amina.

8. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7 para uso en terapia.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7 como ingrediente activo, junto con un portador farmacológica y farmacéuticamente aceptable.

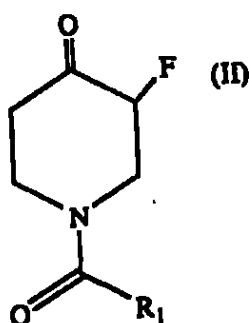
10. El uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del dolor.

11. El uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7, para la fabricación de un medicamento que se utilice para el tratamiento de inflamaciones.

12. Un método para el tratamiento de un paciente con dolor, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7.

13. Un método de tratamiento para un paciente con inflamación, que comprende la administración al mismo de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-7.

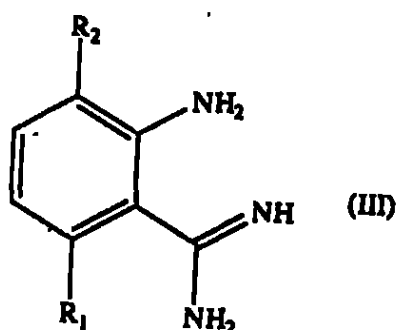
14. Un proceso para la preparación de un espirociclo 3-fluoropiperidina que comprende la reacción de un compuesto de la formula II:



donde R₁ en la formula II se selecciona a partir del grupo conformado por:

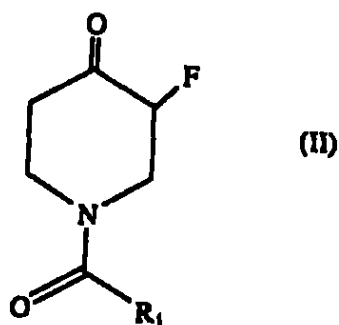
- (a) $-O-R_2$, donde R_2 es alquilo C_1-C_8 ;
- (b) un arilo C_6 , sustituido opcionalmente por un grupo seleccionado a partir de CN, Cl, F, Br, metoxi, y alquilo C_1-C_8 ; y
- (c) un arilo heterocíclico de cinco o seis miembros que tiene un heteroátomo seleccionado a partir del grupo conformado por: O, N y S

con un compuesto de la formula III:



donde R_1 y R_2 de la formula III son cada uno de ellos H o F independientemente.

15. Un compuesto útil para la síntesis de los espirociclos 3-fluoropiperidina, donde dicho compuesto tiene una estructura de acuerdo con la formula II;



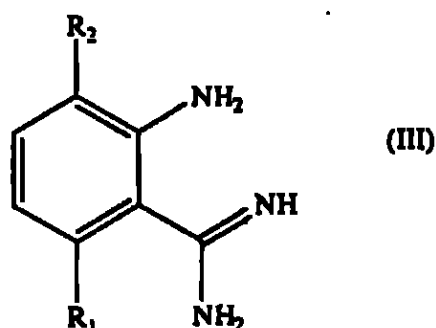
donde R_1 en la formula II se selecciona a partir del grupo conformado por:

- (a) -O-R₂, donde R₂ es alquilo C₁-C₈;
- (b) un arilo C₆, sustituido opcionalmente por un grupo seleccionado a partir de CN, Cl, F, Br, metoxi, y alquilo C₁-C₈; y
- (c) un arilo heterocíclico de cinco o seis miembros que tiene un heteroátomo seleccionado a partir del grupo conformado por: O, N y S.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, donde el compuesto se selecciona a partir del grupo conformado por:

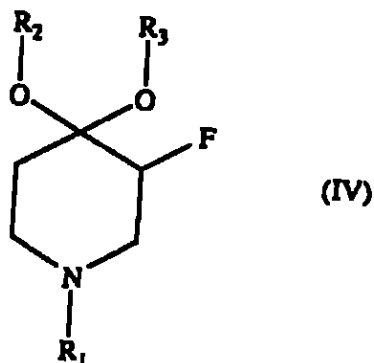
tert-butil 3-fluoro-4-oxo-1-piperidincarboxilato;
 1-(4-cianobenzoil)-3-fluoro-4-piperidinona;
 1-(4-clorobenzoil)-3-fluoro-4-piperidinona; y
 3-fluoro-1-(2-tienilcarbonil)-4-piperidinona.

17. Un compuesto de acuerdo con la formula III:



donde R₁ y R₂ de la formula III son cada uno de ellos H o F independientemente.

18. Un proceso para la preparación del espirociclo 3-fluoropiperidina que comprende la reacción de un compuesto de la formula IV:



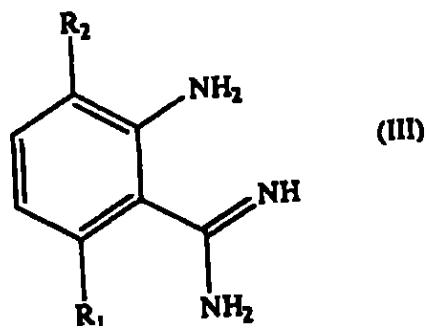
donde:

- a) R₁ se selecciona a partir del grupo conformado por:
H; y

$\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—X}$, donde X es: O-R₄ y R₄ es un alquillfenilo C₁-C₈; un fenilo sustituido opcionalmente por un grupo seleccionado a partir de CN, Cl, F, Br, metoxi, y alquilo C₁-C₈; o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado a partir de O, N, y S;

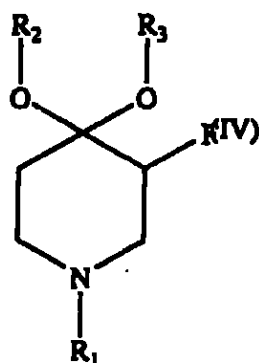
- b) R₂ es un alquilo C₁-C₈; y
c) R₃ es un alquilo C₁-C₈.

con un compuesto de la formula III:



donde R₁ y R₂ en la formula III son cada uno de ellos H o F independientemente.

19. Un compuesto de acuerdo con la formula -IV:



donde:

a) R₁ se selecciona a partir del grupo conformado por:

H; y

$\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—X}$. donde X es: O-R₄ y R₄ es un alquillfenilo C₁-C₈; un fenilo sustituido opcionalmente por un grupo seleccionado a partir de CN, Cl, F, Br, metoxi, y alquilo C₁-C₈; o un anillo heterociclico de 5 o 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado a partir de O, N, y S;

b) R₂ es un alquilo C₁-C₈; y

c) R₃ es un alquilo C₁-C₈.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, donde el mencionado compuesto se selecciona a partir del grupo conformado por:

benzil 3-fluoro-4,4-dimetoxi-1-piperidincarboxilato;

3-fluoro-4,4-dimetoxipiperidina;
1-(4-clorobenzoil)-4,4-dimetoxi-3-fluoropiperidina;
1-(6-ciano-3-piridilcarbonil)-4,4-dimetoxi-3-
fluoropiperidina;
4,4-dimetoxi-3-fluoro-(4-metilbenzoil)piperidina;
4,4-dimetoxi-3-fluoro-(2-tienilcarbonil)piperidina;
4,4-dimetoxi-3-fluoro-1-(4-metilbenzoil)piperidina;
4,4-dimetoxi-3-fluoro-1-(2-furilcarbonil)piperidina.

La anterior es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción fue realizada por GABRIEL RUEDA CHADID (Traductor Oficial). Resolución 5986 del Minjusticia, por lo cual estampo mi Sello y Firmo.

Bogotá D.C., Febrero 1 del 2001.


GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 5986 DE NOV. 20-02
MINISTERIO DE JUSTICIA

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen

Intyg
Certificate

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

Ansökan ingavs ursprungligen på engelska.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

The application was originally filed in English.

(71) Sökande AstraZeneca AB, Södertälje SE
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 0000477-0
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 2000-02-14
Date of filing

Stockholm, 2000-12-19

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

Therese Friberger
Therese Friberger

Avgift
Fee 170:-



La infrascrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de Estocolmo, Suecia, certifica que

Therese Friberger,

autorizado para firmar en nombre de la PRV, DIRECCION NACIONAL DE PATENTES Y REGISTROS EN SUECIA,

ha otorgado y firmado el documento que antecede.

Derechos 250.- - Estocolmo, 2000-12-27
Coronas De oficio:

Anne-Marie Bonde

PATENT- OCH
REGISTRERINGSVERKET
SWEDEN

Postadress/Address
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone
+46 8 782 25 00
Vx 08-782 25 00

Telex
17878
PATOREG S

Telefax
+46 8 688 02 86
08-688 02 86

EL CONSULADO DE COLOMBIA EN
ESTOCOLMO, SUECIA



Fecha... 2000 -12- 29 No: 4259
 Previa la confrontación correspondiente DA
 FE de que la firma que aparece en este docu-
 mento es similar a la REGISTRADA aquí por
Donce-Marie Bonde, Notario
Público en Estocolmo, Suecia

PAGADO	
Impuesto de Timbre	
<i>Siete</i>	dólares US\$ <i>7.00</i>
Derechos Consulares	
<i>Quince</i>	dólares US\$ <i>15.00</i>

M. Smith
 MARIA SMITH RUEDA
 Encargada de las Funciones Consulares

UNION REPUBLICANA
 SECRETARÍA GENERAL

2001 FEB 20 12:38

JEFE DE LEGALIZACIONES
 SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE EXTERIORES

2001 11 4 8 35
Maria Smith Rueda
 CUYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPEÑA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

La información contenida en este documento es confidencial y no debe ser divulgada sin el consentimiento expreso de la Oficina de Asesoría Jurídica del Ministerio de Relaciones Exteriores.

El presente documento es válido para el uso que se indica.

En el momento de la firma y otorgamiento de este documento, el Consulado de Colombia en Estocolmo, Suecia, se encuentra en pleno funcionamiento.

NOVEL COMPOUNDS

Field of the Invention

The present invention is directed to 3-fluoropiperidine spirocycles that inhibit the inducible isozyme of nitric oxide synthase. It encompasses reactions that may be used to make the inhibitory compounds and the intermediates used in the reactions. In addition, the invention is directed to pharmaceutical compositions containing the compounds and to the use of such compositions in the treatment of a variety of conditions, including pain and inflammation.

10

Background of the Invention

In mammalian cells, nitric oxide is generated from the guanidino group of L-arginine upon its conversion to citrulline – a reaction catalyzed by the enzyme nitric oxide synthase (Moncada, *et al.*, *Pharm. Rev.* 43:109-142 (1991); Langrehr, *et al.*, *J. Clin. Invest.* 90:679-683 (1992)). Nitric oxide synthase (NOS) occurs in three distinct isoforms (Kerwin, *et al.*, *Med. Res. Rev.* 14:23 (1994)). Two of the isoforms are produced constitutively in endothelial cells (e-NOS) and in brain cells (b-NOS). The expression of the third isoform (i-NOS) is induced in a variety of different cells in response to endotoxins or cytokines. Nitric oxide generated as a result of i-NOS activity appears, *inter alia*, to protect the host by contributing to the killing of bacteria, fungi and tumor cells.

20

Excessive cellular nitric oxide generated from i-NOS plays an important role in the pathogenesis of many diseases. In particular, nitric oxide appears to contribute to inflammatory and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, inflammatory bowel disease, irritable bowel disease and multiple sclerosis (McInnes, *et al.*, *J. Exp. Med.* 184:1519-1524 (1994); Sakurai, *et al.*, *J. Clin. Invest.* 96:2357-2363 (1994)). There is evidence that inhibitors of nitric oxide synthase may be useful in the treatment of cardiovascular ischemia, diabetes, congestive heart failure, atherosclerosis, migraine, asthma, cerebral ischemia, Parkinson's disease, Alzheimer's disease and in the alleviation of pain (Kerwin, *et al.*, *J. Med. Chem.* 38:4343-4362 (1995); Knowles, *et al.*, *Biochem. J.* 298:249-258 (1994)). In addition, NOS inhibitors may be useful in combination with cytokines and as an adjuvant to immunosuppression during organ transplantation

30

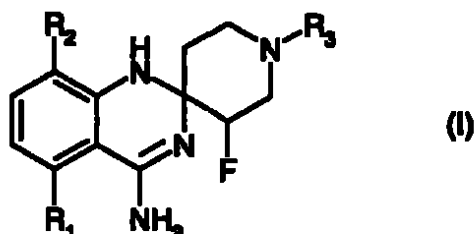
(Moncada, *et al.*, *FASEB J.* 9:1319-1330 (1995); Kilborn, *et al.*, *Crit. Care Med.* 23:1018-1024 (1995)).

Given the large number of diseases affected by excessive levels of nitric oxide, it is not surprising that many attempts have been made to develop inhibitors of NOS. Inhibitors have included: derivatives and analogs of arginine (U.S. 5,585,402; GB 2240041; and WO 93/13055); mercapto and seleno derivatives (U.S. 5,674,907; and U.S. 5,985,917); natural compounds (U.S. 5,922,756); and synthetic compounds (U.S. 5,981,556; U.S. 5,922,713; U.S. 5,902,810; U.S. 5,880,124; and WO 97/14686). Inhibitors with improved therapeutic properties would represent a clear advance in clinical medicine.

Summary of the Invention

The present invention is based upon the discovery that certain fluorinated piperidine spirocycles are effective inhibitors of nitric oxide synthase and, as such, can be used in the treatment of conditions such as pain and inflammation. Methods have been developed for synthesizing these compounds by reacting 2-aminobenzamidines with N-acylated-3-fluoropiperidones and N-acylated-3-fluoropiperidine ketals.

In its first aspect, the invention is directed to a compound having a structure according to formula I:



in which

R₁ is H, F or Cl;

R₂ H, F or CH₃; and

R_3 is selected from the group consisting of:

a) H;

b) $\text{---}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{---X}$, wherein X is:

- i) a $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ aromatic ring, optionally substituted with CN, Cl, F, Br, I, CF_3 , OCF_3 , $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkyl, or $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkoxy;
- ii) a heteroaromatic ring having from 5 to 10 ring atoms and where at least one ring atom is a heteroatom selected from O, N, or S, and optionally substituted with CN, Cl, F, Br, I, CF_3 , OCF_3 , $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkyl, or $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkoxy; and
- iii) $\text{---O---(CH}_2\text{)}_n\text{---phenyl}$, wherein n is 0-3.

Also within the scope of the present invention are pharmaceutically acceptable salts, isomers, and enantiomers of the compounds of formula (I) above.

Preferably, R_3 is $\text{---}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{---X}$ and X is selected from the group consisting of:

- i) a phenyl optionally substituted with CN, Cl, F, Br, and $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkyl;
- ii) a heterocyclic five or six membered aryl with a heteroatom selected from O, N, or S, and optionally substituted with CN, Cl, F, Br, and $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkyl; and
- iii) $\text{---O---(CH}_2\text{)}_n\text{---phenyl}$, wherein n is 0-3.

Especially preferred compounds are:

cis-1-(4-cyanobenzoyl)-3-fluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

trans-1-(4-cyanobenzoyl)-3-fluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

cis-1-(4-chlorobenzoyl)-3-fluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

trans-1-(4-chlorobenzoyl)-3-fluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

cis-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3-fluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

trans-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3-fluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

cis-3-fluoro-1-(4-methylbenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

trans-3-fluoro-1-(4-methylbenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

cis-3-fluoro-1-(2-furylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

trans-3-fluoro-1-(2-furylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

cis-3-fluoro-1-(2-thienylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

trans-3-fluoro-1-(2-thienylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

**cis-3,5'-difluoro-1-(2-thienylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-
amine trifluoroacetate;**

**trans-3,5'-difluoro-1-(2-thienylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-
4'-amine trifluoroacetate;**

**cis-3,5'-difluoro-1-(4-chlorobenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-
amine trifluoroacetate;**

**trans-3,5'-difluoro-1-(4-chlorobenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-
amine trifluoroacetate;**

**cis-3,5'-difluoro-1-(4-cyanobenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-
amine trifluoroacetate;**

**trans-3,5'-difluoro-1-(4-cyanobenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-
amine trifluoroacetate;**

**cis-3,5'-difluoro-1-(2-furylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-
amine trifluoroacetate;**

**trans-3,5'-difluoro-1-(2-furylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-
amine trifluoroacetate;**

**cis-3,5'-difluoro-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-
quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;**

**trans-3,5'-difluoro-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-
quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;**

cis-3,5'-difluoro-1-(4-methylbenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

trans-3,5'-difluoro-1-(4-methylbenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

cis-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

(-)-(3S, 2'R)-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

(+)-(3R, 2'S)-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

trans-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

(-)-(3S, 2'S)-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

(+)-(3R, 2'R)-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

cis-1-(4-chlorobenzoyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

trans-1-(4-chlorobenzoyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;



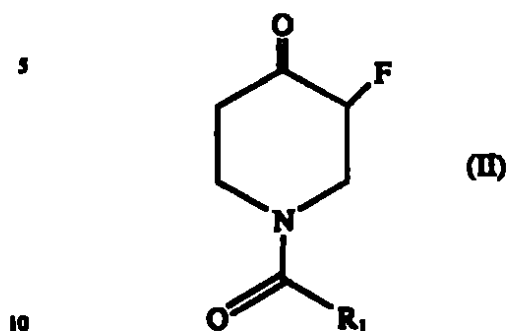
benzyl cis-4'-amino-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-1-carboxylate;

benzyl trans-4'-amino-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-1-carboxylate; and

cis-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine.

The invention encompasses pharmaceutical compositions containing any of the compounds above together with the excipients and carriers typically found in such compositions. These may be used to treat patients for any of the conditions that have been reported to be responsive to nitric oxide synthase inhibitors. Among the specific conditions that may be treated are pain (including chronic pain, neuropathic pain, acute pain, cancer pain, pain caused by rheumatoid arthritis, migraine, visceral pain etc.); arthritic conditions (including osteoarthritis, rheumatoid arthritis, gouty arthritis); inflamed joints; rheumatoid spondylitis; inflammatory skin conditions (including eczema, psoriasis, dermatitis and sunburn); inflammatory eye conditions (e.g., uveitis and conjunctivitis); lung disorders in which inflammation is involved (e.g., asthma, bronchitis, pigeon fancier's disease, farmer's lung disease, and acute respiratory distress syndrome); bacteraemia; endotoxaemia (septic shock); and pancreatitis. The compounds of the invention are also useful for the treatment of conditions of the gastrointestinal tract including: aphthous ulcers; gingivitis; Crohn's disease; atrophic gastritis; gastritis varioliforme; ulcerative colitis; coeliac disease; regional ileitis; peptic ulceration; irritable bowel syndrome; and damage to the gastrointestinal tract resulting from infections (e.g. by *Helicobacter pylori*) or due to treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Also within the scope of the invention is the use of any of the compounds for the manufacture of a medicament for the treatment of any of the conditions discussed above.

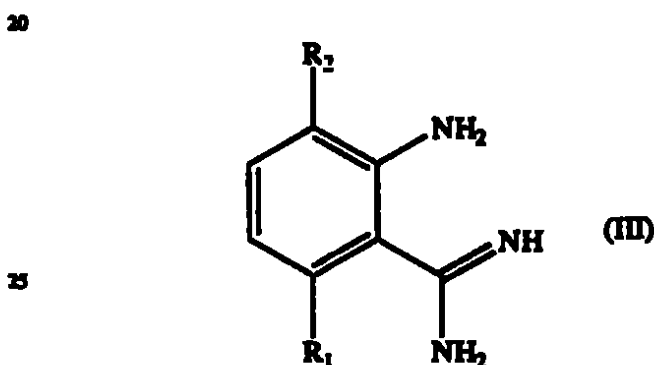
In another aspect, the invention is directed to a process for preparing a 3-fluoropiperidine spirocycle by reacting a compound of formula II:



in which R_1 in formula II is selected from the group consisting of:

- 15
- (a) $-O-R_2$, wherein R_2 is a C_1-C_6 alkyl;
 - (b) a phenyl, optionally substituted with a group selected from CN, Cl, F, Br, CF_3 , OCF_3 , methoxy, and C_1-C_3 alkyl; and
 - (c) a five or six membered heterocyclic aryl having a heteroatom selected from the group consisting of: O, N, and S,

with a compound of formula III:

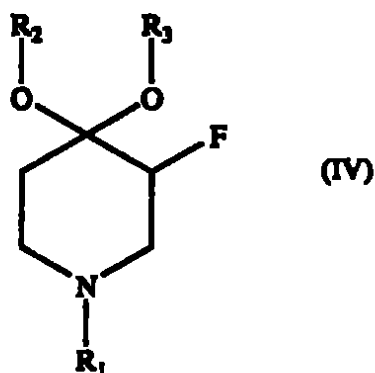


in which R_1 and R_2 in formula III are each independently either H or F.

30 The intermediates used to synthesize 3-fluoropiperidine spirocycles in the above reaction are also a part of the invention. Thus, the invention includes compounds having a structure according to formula II as shown above in which R_1 is selected from the group

consisting of: a) $-O-R_2$, wherein R_2 is a C_1-C_6 alkyl; b) a C_6 aryl, optionally substituted with a group selected from CN, Cl, F, Br, and C_1-C_3 alkyl; and (c) a five or six membered heterocyclic ring having a heteroatom selected from O, N, and S. Among the preferred intermediates are: tert-butyl 3-fluoro-4-oxo-1-piperidinecarboxylate; 1-(4-cyanobenzoyl)-3-fluoro-4-piperidinone; 1-(4-chloro-benzoyl)-3-fluoro-4-piperidinone; and 3-fluoro-1-(2-thienylcarbonyl)-4-piperidinone. Other intermediates within the scope of the invention are 2-aminobenzamides having a structure corresponding to formula III and for which R_1 and R_2 are each independently either H or F.

The invention also includes a second process which is similar to the first but in which the N-acylated-3-fluoropiperidones are replaced with N-acylated-3-fluoropiperidine diketals. Thus, it includes a process for preparing a 3-fluoropiperidine spirocycle by reacting a compound of formula IV:



in which:

a) R_1 is selected from the group consisting of:

H; and

---C(=O)---X , wherein X is: $O-R_4$ and R_4 is a C_1-C_6 alkylphenyl; a phenyl optionally substituted with a group selected from CN, Cl, F, Br, methoxy, and C_1-C_3 alkyl; or a 5 or 6 membered heterocyclic ring containing a heteroatom selected from O, N, and S;

b) R_2 is a C_1-C_6 alkyl; and

c) R_3 is a C_1-C_6 alkyl,

with a compound of formula III, as shown above, in which R₁ and R₂ are each independently either H or F.

In addition, the invention is directed to the diketal intermediates used in the second reaction. Thus, it encompasses compounds according to formula IV in which: a) R₁ is selected from the group consisting of H; and -(O)C-X, wherein X is O-R₄ and R₄ is a C₁-C₆ alkylphenyl; a phenyl optionally substituted with a group selected from CN, Cl, F, Br, methoxy, and C₁-C₃ alkyl; or a 5 or 6 membered heterocyclic ring containing a heteroatom selected from O, N, and S;

b) R₂ is a C₁-C₆ alkyl; and c) R₃ is a C₁-C₆ alkyl. The preferred intermediates include: benzyl 3-fluoro-4,4-dimethoxy-1-piperidinecarboxylate; 3-fluoro-4,4-dimethoxypiperidine; 1-(4-chlorobenzoyl)-4,4-dimethoxy-3-fluoropiperidine; 1-(6-cyano-3-pyridyl-carbonyl)-4,4-dimethoxy-3-fluoropiperidine; 4,4-dimethoxy-3-fluoro-1-(4-methylbenzoyl) piperidine; 4,4-dimethoxy-3-fluoro-1-(2-thienylcarbonyl) piperidine; 4,4-dimethoxy-3-fluoro-1-(4-methylbenzoyl)piperidine; 4,4-dimethoxy-3-fluoro-1-(2-furyl-carbonyl) piperidine.

Detailed Description of the Invention

The present invention is based upon the discovery of a new group of compounds that inhibit iNOS. The compounds are fluorinated piperidine spirocycles according to formula I as set forth above and have an effect on iNOS that may be determined using procedures that are well known in the art (*see e.g.*, WO 97/14686). The compounds exist as pairs of racemic diastereoisomers which are conveniently separated by normal or reverse phase silica chromatography. These diastereoisomers differ in the relative orientation of the fluorine atom in the 3 position of the piperidine ring and the amidine nitrogen atom in the 4 position of the piperidine ring (*cis* or *trans* relationship). Each diastereomer can further be separated into its constituent enantiomers by chiral HPLC. Unless otherwise indicated, structures disclosed and discussed herein are intended to encompass all diastereoisomers and enantiomeric forms.

The compounds may be made by reacting 2-aminobenzamidines with either N-acylated 3-fluoropiperidones or with N-acylated 3-fluoropiperidone diketals (preferably

dimethyl ketals) as described in the Examples section (see Schemes 1 and 2). The reactants are themselves part of the invention. The preferred method for making 2-aminobenzamidines is that disclosed in WO 97/14686. However other methods may also be used. N-acylated 3-fluoropiperidones and N-acylated 3-fluoropiperidone diketals may
5 be made and purified by the methods described below.

The spirocycle compounds may be incorporated into pharmaceutical compositions and used in the treatment of any of the diseases associated with excessive levels of nitric oxide. Among the conditions amenable to treatment are pain (including pain due to migraine),
10 inflammatory conditions (e.g., rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and inflammatory bowel disease) and autoimmune disease (e.g. multiple sclerosis). The total daily dosage of compound administered to a patient should be at least the amount required to reduce or eliminate one or more symptoms associated with the condition being treated. For example, in the treatment of pain, sufficient agent should be administered to reduce or eliminate the
15 discomfort experienced by a patient. The actual dose selected for an individual patient will be determined by the attending physician based upon clinical conditions and using methods well known in the art. Agents may be provided in either a single or multiple dosage regimen, e.g., a patient may be administered compounds twice a day.

20 Any route of administration and dosage form is compatible with the invention, and a therapeutic agent may be administered as either the sole active ingredient or in combination with other therapeutically active drugs. For example, the compounds may be administered to patients in combination with opiates. Routes of delivery compatible with the invention include parenteral, peroral, internal, pulmonary, rectal, nasal, vaginal,
25 lingual, transdermal, intravenous, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intracutaneous, and subcutaneous routes. Specific dosage forms that may be used include tablets, pills, capsules, powders, aerosols, suppositories, skin patches, parenterals, and oral liquids, including oil aqueous suspensions, solutions, and emulsions. Sustained release dosage forms may also be used. All dosage forms may be prepared using methods that are
30 standard in the art (see, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., A. Oslo, editor, Easton PA (1980)).

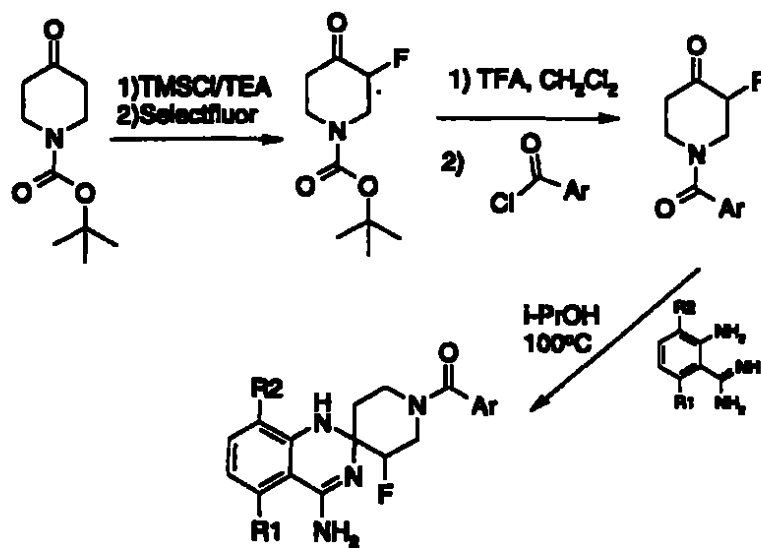
Therapeutic agents may be used in conjunction with any of the vehicles and excipients commonly employed in pharmaceutical preparations, *e.g.*, talc, gum arabic, lactose, starch, magnesium stearate, cocoa butter, aqueous or non-aqueous solvents, oils, paraffin derivatives, glycols, etc. Coloring and flavoring agents may also be added to preparations
5 designed for oral administration. Solutions can be prepared using water or physiologically compatible organic solvents such as ethanol, 1,2-propylene glycol, polyglycols, dimethyl sulfoxide, fatty alcohols, triglycerides, partial esters of glycerin, and the like. Parenteral compositions may be prepared using conventional techniques and include sterile isotonic saline, water, 1,3-butane diol, ethanol, 1,2-propylene glycol, polyglycols mixed with water,
10 Ringer's solution, etc.

If desired, a patient may be initially given a relatively low dose of therapeutic agent in order to determine whether any adverse side effects are experienced. This may be particularly important in cases where a patient is taking other medications or has clinical
15 characteristics that suggest that they may not be able to tolerate high drug dosages. If adverse side effects are not experienced by the patient, dosage may be gradually increased until a satisfactory alleviation of symptoms is achieved. For example, the dosage given to a patient suffering from chronic arthritic pain may be gradually increased until the patient experiences appropriate relief.

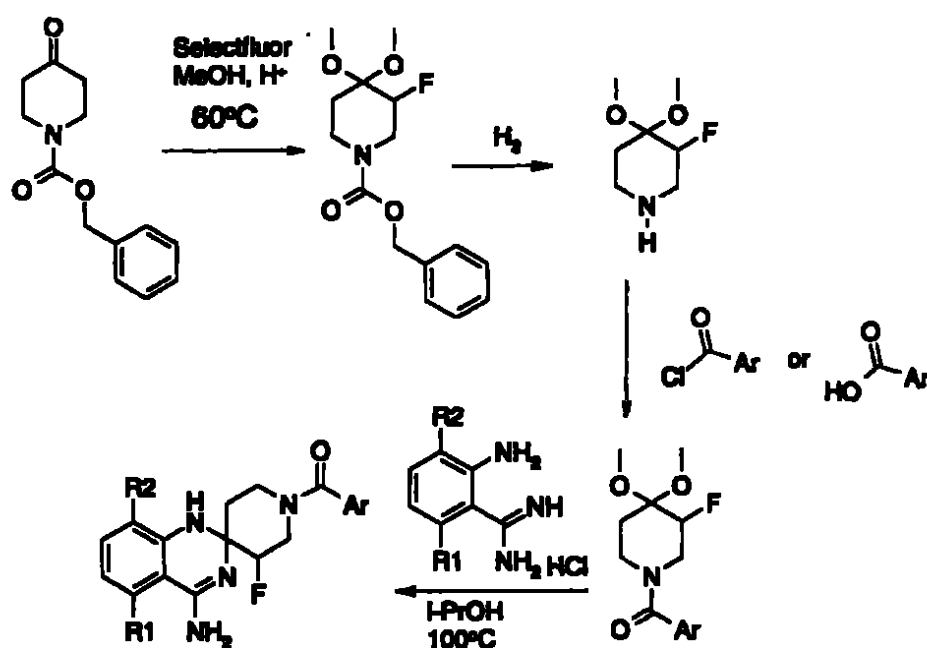
20

Compounds of the invention, being alpha-F substituted piperidine analogues, retain the potency and the high degree of selectivity for the iNOS isoform (compared to eNOS and bNOS) which characterizes the non-F substituted analogues, but have markedly different physicochemical properties. In general the F-substituted compounds have reduced
25 basicity (*i.e.* lower pKa) and increased LogD relative to their unsubstituted counterparts. They exhibit better oral absorption, bioavailability, cellular uptake and blood-brain-barrier penetration. In addition, F-substitution alpha to the aminal substructure stabilizes the chemical and metabolic cleavage of the aminal as a consequence of the electron-withdrawing effect of F,. This leads to improvements with respect to clearance and plasma
30 half-life.

101

EXAMPLES**Example 1: Schemes for the Synthesis of 3-FluoroPiperidine Spirocycles****Scheme 1**

14



Scheme 2

5

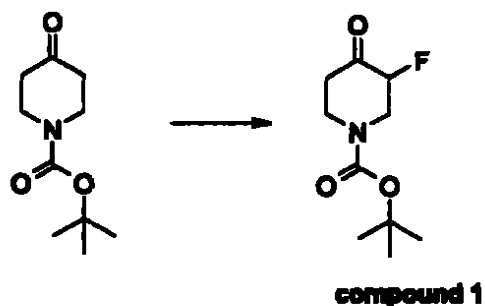
The experimental part of this invention reflects the synthesis and characterization of the compounds as shown in Schemes 1 and 2.

Example 2: Making of Intermediates

10

A. Fluorination of Piperidine Derivatives

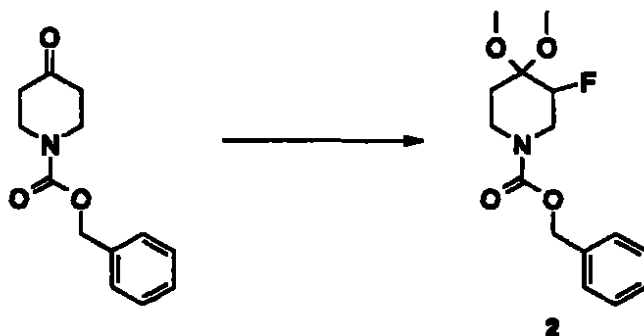
1. *tert*-Butyl 3-fluoro-4-oxo-1-piperidinecarboxylate (compound 1) from *tert*-butyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate



The F-piperidine ketone compound 1 was prepared from *tert*-butyl 4-oxo-1-piperidine carboxylate according to a literature procedure: Niel, *et al.*, *J. Med. Chem.* 42 2087 (1999).

15

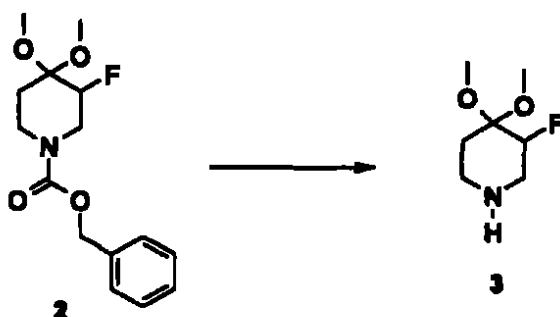
2. Benzyl 3-fluoro-4,4-dimethoxy-1-piperidinecarboxylate (compound 2) from benzyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate



9 A mixture of the commercially available substrate benzyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (10 g, 42.9 mmol), Selectfluor (25 g, 70.6 mmol) and concentrated sulfuric acid (3 mL) in MeOH (150 mL) was heated at 50°C under a nitrogen atmosphere for 18 hr. Water (300 mL) was added to dilute the resulting mixture and extracted with EtOAc (3x300 mL). The combined organic phases were washed with brine (300 mL), and
10 dried over sodium sulfate. Concentration and flash chromatography (EtOAc/Heptane (50/50) on silica gel 60) gave the desired title compound 2 (9.8 g, 76%), as a colorless thick oil. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.85 (2H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 3.1-3.3 (1H, m), 3.2 (3H, s), 3.3 (3H, s), 3.95-4.15 (1H, m), 4.3-4.7 (2H, m), 5.15 (2H, bs), 7.3 (5H, m). m/z: 297.86 (M+1);

15

3. 3-Fluoro-4,4-dimethoxypiperidine (compound 3)



Benzyl 3-fluoro-4,4-dimethoxy-1-piperidinecarboxylate (compound 2) A mixture of (1.03g, 3.45 mmol) and 10% Pd/C (0.34 mmol) in MeOH (75 mL) was shaken under 1
20 45 psi H₂ atmosphere for 18 hr. Filtration and concentration gave compound 3 (568 mg,

100%). ^1H NMR (free amine, CDCl_3): δ 1.64-1.73 (1H, m), 1.86 (1H, br d, $J=1.5$ Hz), 2.65 (1H, br t, $J=13.2$ Hz), 2.90-3.04 (2H, m), 3.18-3.29 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.29 (3H, s); m/z : 163.88 ($M+H$).

B. Synthesis of 2-Aminobenzamidine Derivatives

2-Aminobenzamidine dihydrochloride (compound 4)

2-Amino-6-fluorobenzamidine dihydrochloride (compound 5)

2-Amino-3,6-difluorobenzamidine hydrochloride (compound 6)

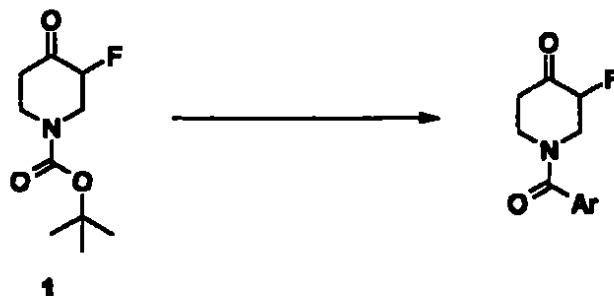


4 R1 = H, R2 = H;
5 R1 = F, R2 = H;
6 R1 = F, R2 = F.

These 2-amino-amidine derivatives 4, 5 and 6 were prepared according to WO 97/14686, 1997.

C. General Procedures Preparing 3-F-Piperidinones / Dimethyl Ketals

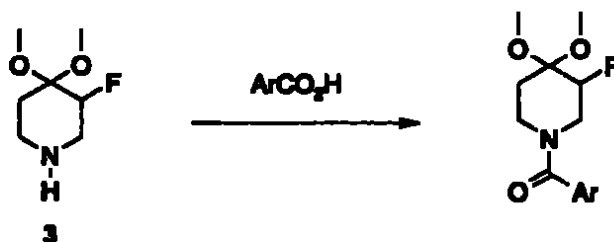
1. General Procedure A for the Synthesis of N-Acylated-3-F-4-Piperidinones



To a suspension of *tert*-Butyl 3-fluoro-4-oxo-1-piperidinecarboxylate (compound 1) in dry CH_2Cl_2 was added trifluoroacetic acid. The reaction was stirred under a nitrogen atmosphere at room temperature for 30 min. The mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting oil was dissolved in dry THF and cooled to 0°C . The acid chloride (1.2 eq.) was added dropwise followed by triethylamine (1.4 eq.). The reaction was

allowed to warm to room temperature and stirred under a nitrogen atmosphere for 18h. The reaction was quenched with H₂O and the resulting layers separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x) and the combined organic layers washed with saturated aqueous NaHCO₃ (1x) and saturated aqueous NaCl (1x) then dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated to give the desired product as a yellow oil, which was further purified by MPLC.

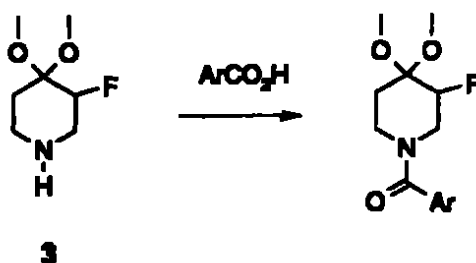
2. General procedure B for the synthesis of N-acylated-2-F-piperidinone dimethyl ketals from acids



10

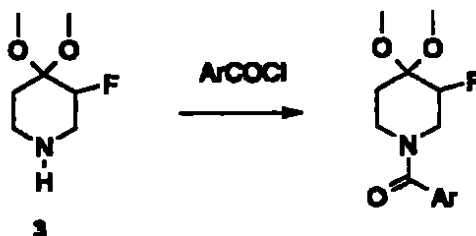
O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU, 1.2 eq) was added to a solution of aromatic acid (1 eq.) in dry DMF at 0°C. 3-Fluoro-4,4-dimethoxypiperidine (compound 3) (1.2 eq) was then added followed by *N,N*-diisopropylethylamine (3.0 eq). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred under a nitrogen atmosphere for 18h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl and the layers separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x) and the combined organic layers washed with 10% aqueous HCl (1x) and H₂O (1x) and saturated aqueous NaCl (1x) then dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated to give the desired product which was purified by MPLC, as a solid.

3. C. General procedure C for the synthesis of N-acylated-2-F-piperidinone dimethyl ketals from acids



To a solution of acid (1 eq.) in DMF (5 mL) was added CDI (1.2 eq.) and the resulting mixture was stirred for 30 min. at room temperature. A solution of the crude 3-fluoro-4,4-dimethoxypiperidine (compound 3) (1 eq.) in DMF (4 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 8 h at room temperature, diluted with H_2O (100 mL), extracted with EtOAc (4 x 50 mL). The combined organic phases were washed with brine and dried with Na_2SO_4 . After concentration, the residue was purified by MPLC.

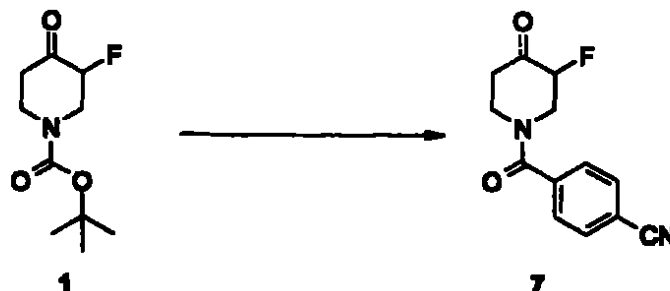
4. General procedure D for the synthesis of N-acylated-3-F-4-piperidinone dimethyl ketals from acid chlorides



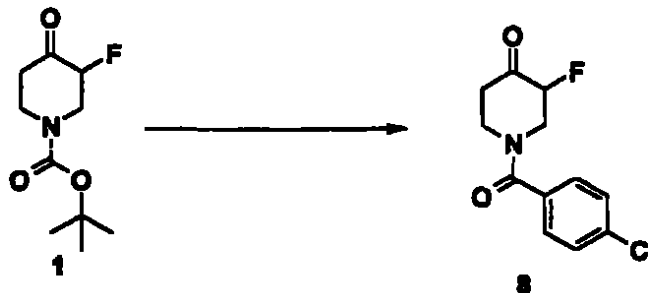
3-Fluoro-4,4-dimethoxypiperidine (compound 3) was dissolved in dry THF and cooled to 0°C . Acid chloride (1.2 eq) was added followed by the dropwise addition of triethylamine (1.4 eq). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred under a nitrogen atmosphere for 4 h. The reaction was quenched with H_2O and the resulting layers separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x) and the combined organic layers washed with saturated aqueous NaHCO_3 (1x) and saturated aqueous NaCl (1x) then dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated to give the desired product, after MPLC purification.

D. Preparation of Specific N-acylated-2-F-piperidinones/dimethyl ketals

The following F-piperidine ketones and the corresponding dimethyl ketals have been prepared by following the general procedures A, B, C and D as described above.

1. 1-(4-Cyanobenzoyl)-3-fluoro-4-piperidinone (Compound 7)

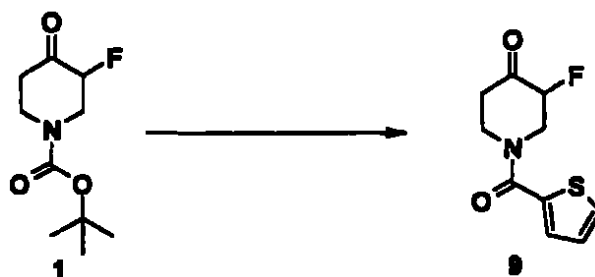
Following the general procedure A. *tert*-Butyl 3-fluoro-4-oxo-1-piperidinecarboxylate (compound 1) (1.01 g, 4.65 mmol) and trifluoroacetic acid (6 mL) in CH_2Cl_2 (12 mL) gave the deprotected intermediate. The intermediate in THF (15 mL) with 4-cyanobenzoyl chloride (920 mg, 5.58 mmol) and triethylamine (0.91 mL, 6.51 mmol). MPLC (silica gel 60, EtOAc/Heptane(50 to 100/50 to 0)) gave compound 7 (646 mg, 57%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.21-2.00 (2H, m), 3.08-4.21 (2H, m), 4.40-5.18 (1H, m), 7.6 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=8.1$ Hz); m/z : 265.88 ($M+\text{NH}_4$).

2. 1-(4-Chlorobenzoyl)-3-fluoro-4-piperidinone (compound 8)

Following the general procedure A. *tert*-Butyl 3-fluoro-4-oxo-1-piperidinecarboxylate (compound 1) (0.64 g, 2.95 mmol) in CH_2Cl_2 (8 mL) and TFA (4 mL) gave to an intermediate which was dissolved in 10 mL of THF. 4-Chlorobenzoyl chloride (0.45 mL, 0.60 g, 3.52 mmol) and Et_3N (0.58 mL, 0.42 g, 4.16 mmol) were added.

The product was purified by MPLC (silica gel 60, Hexane/EtOAc 1/1) to give compound 8 (0.62 g, 82%) as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.8-3.0 (3 H, m), 3.4-4.2 (4 H, m), 7.6 (2 H, m), 7.8 (2 H, m); m/z : 255.78 (M^+).

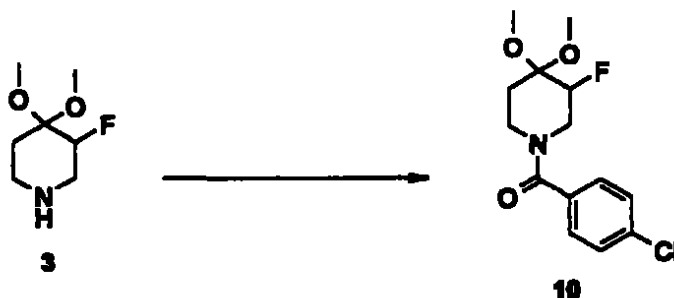
3. 3-fluoro-1-(2-thienylcarbonyl)-4-piperidinone (compound 9)



Following the general procedure A. Yield for compound 9: 43%; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.7 (2 H, m), 3.6 (2 H, m), 4.4-5.0 (3 H, m), 7.12 (1 H, dd, $J = 4.4, 3.7$ Hz), 7.43 (1 H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.55 (1 H, d, $J = 4.4$ Hz).

10

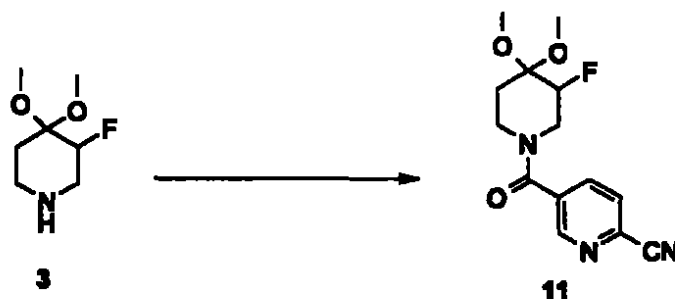
4. 1-(4-Chlorobenzoyl)-4,4-dimethoxy-3-fluoropiperidine (compound 10)



Following the general procedure D. Yield for compound 10: 64% (white solid).

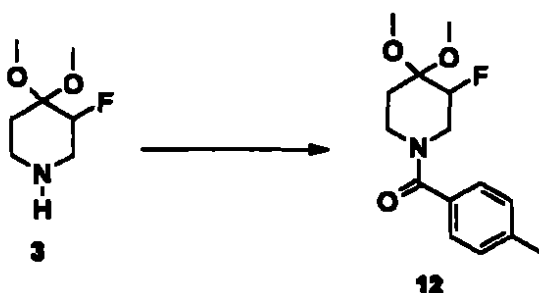
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200

5. 1-(6-Cyano-3-pyridylcarbonyl)-4,4-dimethoxy-3-fluoropiperidine (compound 11)



Following the general procedure B. 6-Cyano-3-pyridylcarbonyl chloride (424 mg, 2.86 mmol) in DMF (30 mL) with HATU (1.30 g, 3.43 mmol), Hunigs base (1.49 mL, 8.57 mmol) and 3-fluoro-4,4-dimethoxypiperidine (compound 3) (560 mg, 3.43 mmol). MPLC (Silica gel 60, EtOAc/Heptane (30 to 100/70 to 0)) gave compound 11 (658 mg, 66%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.83-1.97 (1H, m), 2.00-2.08 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.21-3.33 (1H, m) 3.39-3.56 (1H, m), 3.76 (1H, br t, J=11.4 Hz), 4.49 (1H, d, J=48.3 Hz), 4.64 (1H, br d, J=10.2 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.90 (1H, dd, J=5.9, 2.2 Hz), 8.75 (s, 1H); m/z: 293 (M).

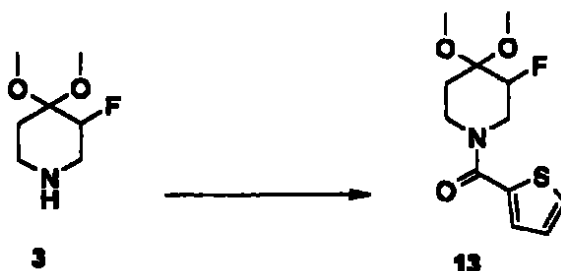
6. 4,4-Dimethoxy-3-fluoro-1-(4-methylbenzoyl)piperidine (compound 12)



Following the general procedure D. 3-Fluoro-4,4-dimethoxypiperidine (compound 3) (360 mg, 2.20 mmol) in THF (5 mL) with *p*-toluoyl chloride (409 mg, 2.65 mmol) and triethylamine (0.43 mL, 3.09 mmol). MPLC (Silica gel 60, EtOAc/Heptane (50 to 100/50 to 0)) gave compound 12 (528 mg, 85%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.78-2.08 (2H, m), 2.76-3.15 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.94-4.16 (1H, m), 4.32-4.96 (2H, m), 7.20 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.1 Hz); m/z: 282.22 (M+H).

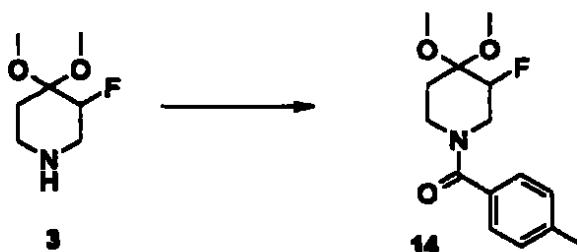
112
III

7. 4,4-Dimethoxy-3-fluoro-1-(2-thienylcarbonyl)piperidine (compound 13)



Following the general procedure D. 3-Fluoro-4,4-dimethoxypiperidine (compound
3) (347 mg, 2.12 mmol) in THF (4 mL) with 2-thiophene carbonyl chloride (374 mg, 2.55
mmol) and triethylamine (0.41 mL, 2.97 mmol). MPLC (Silica gel 60, EtOAc/Heptane(50
to 100/50 to 0)) gave compound 13 (505 mg, 87%) as a yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃): δ
1.83-2.08 (2H, m), 2.97 (1H, br s), 3.27 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.40-3.51 (1H, m), 4.25-4.71
(3H, br m), 7.04 (1H, t, J=4.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.44 (1H, d, J=5.1 Hz); m/z:
274.19 (M+H).

8. 4,4-Dimethoxy-3-fluoro-1-(4-methylbenzoyl)piperidine (compound 14)



Following the general procedure D. Yield for compound 14: 79%; colorless syrup;
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.9 (2 H, broad), 2.37 (3 H, s), 2.8 (1 H, broad), 3.25 (3 H, S), 3.29
(3 H, s), 3.7 (1 H, broad), 4.0 (1 H, broad), 4.4-4.5 (2 H, m), 7.20 (1 H, d, J=7.3 Hz),
7.32 (2 H, d, J=8.1 Hz); m/z: 282 (M+H).

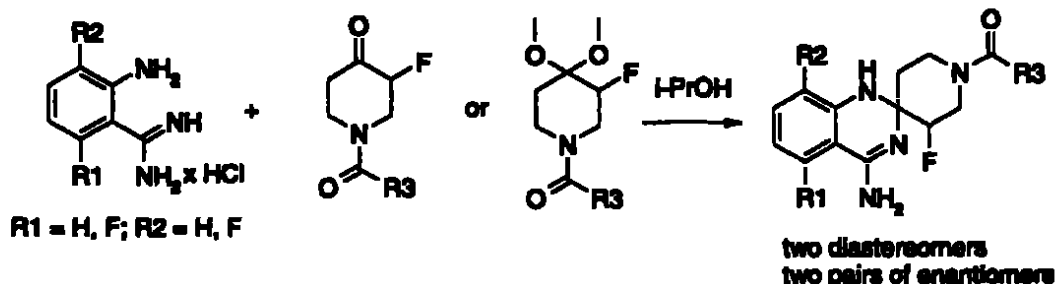
9. 4,4-Dimethoxy-3-fluoro-1-(2-furylcarbonyl)piperidine (compound 15)



Following the general procedure D. Yield for compound 15: 73%; colorless syrup;
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.9 (2 H, m) 3.0 (1 H, broad), 3.27 (3 H, s), 3.31 (3 H, s), 3.5 (1 H, broad), 4.6-4.8 (3 H, m), 6.48 (1 H, dd, J = 3.7, 2.2 Hz), 7.02 (1 H, d, J = 3.7 Hz), 7.49 (1 H, d, J = 2.2 Hz); m/z: 258 (M+H).

Example 3: Synthesis of F-Piperidine Spirocycles

10 A. General Procedures E and F for the Synthesis of F-Piperidine Spirocycles



1. General Procedure E

A mixture of the N-acylated-3-fluoropiperidinone or the N-acylated-3-fluoropiperidinone dimethyl ketal (1.1 eq.) and the 2-amino-amidine HCl salt (compound 4, 5 and 6) (1 eq) in *i*-PrOH was heated for 4-24 h at reflux. The reaction was monitored by TLC or HPLC. Upon evaporation of the solvent, 20 mL of EtOAc and 0.37 mL of Et₃N were added. The suspension was stirred for 30 min at room temperature, washed with H₂O (5 mL) and dried with Na₂SO₄. After concentration, the residue was purified by MPLC (silica gel 60, MeOH/CH₂Cl₂/NH₄OH (1/10/0.01) gave compound F-piperidine spirocycle as two separated diastereomers. In some cases, each diastereomer is subjected to chiral HPLC to give two enantiomers.

2. General Procedure F

A mixture of the N-acylated-3-fluoropiperidinone or the N-acylated-3-fluoropiperidinone dimethyl ketal (1.1 eq.) and the 2-amino-amidine HCl salt (compound 4, 5 and 6) (1 eq) in *t*-PrOH was heated for 4-24 h at reflux. The reaction was monitored by TLC or HPLC. After concentration, the residue was purified by MPLC (Silica gel 60, MeOH/CH₂Cl₂/NH₄OH(0 to 10/100 to 90/0.1))gave compound F-piperidine spirocycle as two separated diastereomers. In some cases, each diastereomer is subjected to chiral HPLC to give two enantiomers.

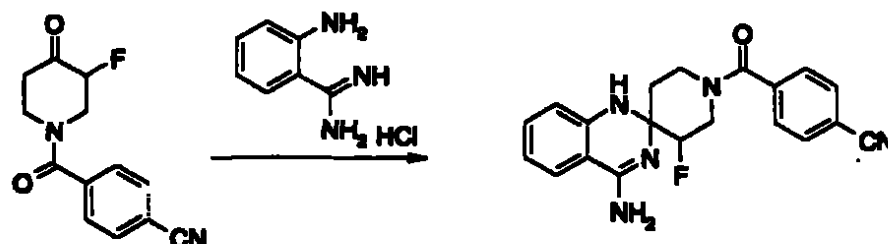
B. Examples of the Synthesis of Specific F-Piperidine Spirocycles by Procedures E and F

The following compounds were prepared by following general procedures E and F as described above.

1. Exemplary Compounds 1 and 2

Cis-1-(4-cyanobenzoyl)-3-fluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 16)

Trans-1-(4-cyanobenzoyl)-3-fluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 17)



16 and 17

Following the General Procedure F, 1-(4-Cyanobenzoyl)-3-fluoro-4-piperidinone (compound 7) (360 mg, 1.46 mmol) and 2-aminobenzamidine dihydrochloride (compound 4) (209 mg, 1.22 mmol) in *t*-PrOH (8 mL) gave compounds 16 and 17 as two separate diastereomers. The "cis-" and "trans-" designations above and in all other examples refer to

the relative orientations of the fluorine atom in the 3-position of the piperidine ring and the N atom, which is part of the amidine substructure, in the 4-position of the piperidine ring.

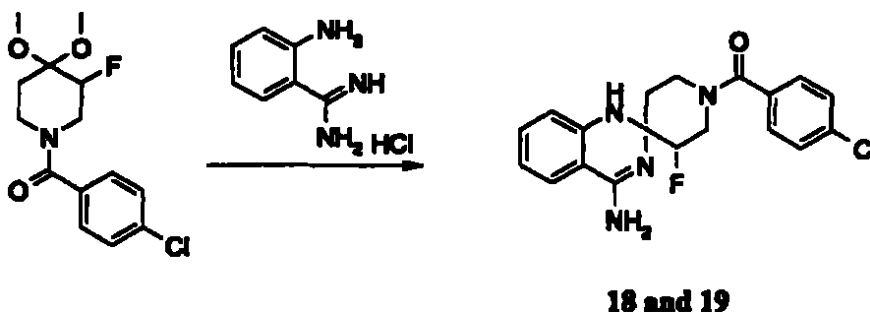
Cis-isomer (compound 16) (136 mg, 31%). ¹H NMR (free amine, CD₃OD): δ 1.93-2.35 (2H, m), 3.73 (1H, br t, J=13.9 Hz), 3.46-3.71 (2H, m), 3.75-3.87 (1H, m), 4.50-4.77 (1H, m), 6.90 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.00 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.48-7.53 (1H, m), 7.57 (2H, br d, J=8.1 Hz), 7.73-7.77 (1H, m), 7.80-7.88 (2H, m); m/z: 363.84 (M+H).

Trans-isomer (compound 17) (103 mg, 23%). ¹H NMR (free amine, CD₃OD): δ 1.70-2.09 (2H, m), 3.28-3.73 (4H, m), 4.30-4.78 (1H, m), 6.65-6.77 (2H, m), 7.23 (1H, t, J=7.0 Hz), 7.42 (1H, t, J=8.4 Hz), 7.55 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.75-7.86 (2H, m); ¹³C NMR (free amine, CD₃OD): δ 34.1, 39.3, 44.5, 68.5, 88.8 (d, 1C, J=184.0 Hz), 112.8, 114.6, 116.1, 118.8, 125.7, 128.6, 129.3, 133.6, 134.7, 141.3, 147.2, 159.4, 171.6; m/z: 363.96 (M+H); Elemental analysis for C₂₀H₁₈FN₃O•1.00 H₂O: calcd. C 62.98, H 5.29, N 18.36; obtained: C 63.02, H 4.84, N 18.20.

2. Exemplary Compounds 3 and 4

Cis-1-(4-chlorobenzoyl)-3-fluorospiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 18)

Trans-1-(4-chlorobenzoyl)-3-fluorospiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 19)



Following the General Procedure F. 1-(4-Chlorobenzoyl)-4,4-dimethoxy-3-fluoropiperidine (compound 10) (272 mg, 0.90 mmol) and 2-aminobenzamidine

dihydrochloride (compound 4) (129 mg, 0.75 mmol) in *i*-PrOH (5 mL) gave compounds 18 and 19 as two separate diastereomers.

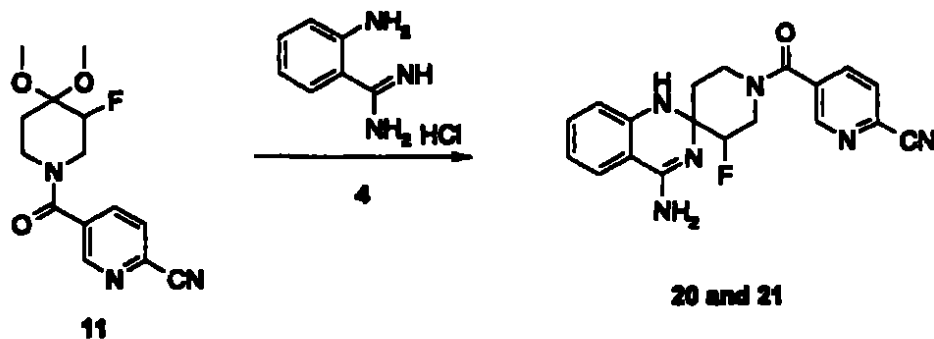
Cis-isomer (compound 18) (110 mg, 39%). ¹H NMR (free amine, CD₃OD): δ 2.00-2.39 (2H, m), 3.38-3.99 (4H, m), 4.45-4.79 (1H, m), 6.91 (1H, t, *J*=7.3 Hz), 7.06 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 7.40-7.54 (5H, m), 7.78 (1H, d, *J*=7.3 Hz); ¹³C NMR (free amine, CD₃OD): δ 32.0, 38.4, 43.7, 67.6, 88.3 (d, 1C, *J*=189.4 Hz), 108.1, 118.0, 120.8, 127.5, 130.0, 130.2, 134.8, 137.4, 138.4, 146.9, 159.7, 172.7; *m/z*: 373.21 (*M*+*H*).

Trans-isomer (compound 19) (54 mg, 19%). IR (TFA salt, NaCl disc, film): 3284, 2949, 1675, 1629, 1517, 1458, 1286, 1192, 1137, 1045 cm⁻¹; ¹H NMR (TFA salt, DMSO-*d*₆): δ 2.0 (2H, m), 3.2-3.8 (3H, m), 4.1-4.40 (1H, m), 4.6-4.8 (1H, m), 6.8 (1H, m), 6.90 (1H, m), 7.4 (2H, m), 7.5 (3H, m), 7.8 (2H, m), 8.4 (1H, m), 9.3 (1H, m), 9.9 (1H, m); *m/z*: 373.26 (*M*+*H*).

3. Exemplary Compounds 5 and 6

Cis-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3-fluorospiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 20)

Trans-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3-fluorospiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 21)



Following the General Procedure F. 1-(6-Cyano-3-pyridylcarbonyl)-4,4-dimethoxy-3-fluoropiperidine (compound 11) (186 mg, 0.63 mmol) and 2-aminobenzamidine dihydrochloride (compound 4) (91 mg, 0.53 mmol) in *i*-PrOH (8 mL) gave compounds 20 and 21 as two separate diastereomers.

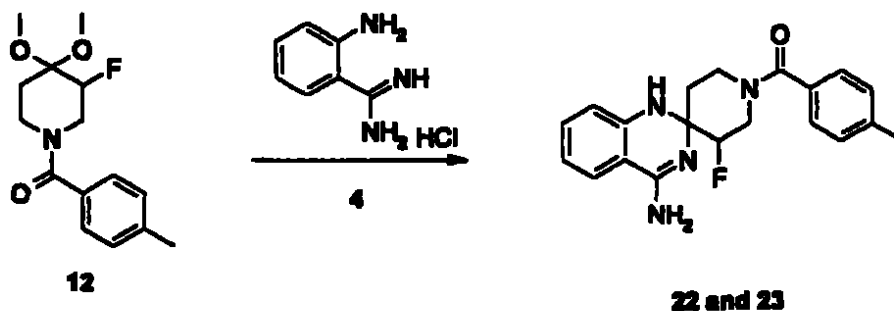
Cis-isomer (compound 20) (45 mg, 23%). IR (free base, NaCl disc): ν 3194, 1668, 1622, 1445, 1278, 1057 cm^{-1} ; ^1H NMR (free amine, CD_3OD): δ 1.95-2.38 (2H, m), 3.29-3.89 (4H, m), 4.56-4.74 (1H, m), 6.90 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.03 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.50 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.92-8.08 (2H, m), 8.72 (1H, br s); ^{13}C NMR (free amine, CD_3OD): δ 32.1, 38.6, 43.7, 67.6, 88.4 (d, 1C, $J=184.0$ Hz), 108.6, 117.7, 117.9, 120.8, 127.4, 129.9, 135.7, 137.8, 138.1, 146.7, 150.5, 159.5, 169.2; m/z : 364.92 ($M+H$).

Trans-isomer (compound 21) (29 mg, 15%). ^1H NMR (free amine, CD_3OD): δ 1.73-2.09 (2H, m), 3.25-3.74 (4H, m), 4.37-4.78 (1H, m), 6.65-6.78 (2H, m), 7.24 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.43 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 7.90-8.01 (2H, m), 8.72 (1H, d, $J=13.9$ Hz); ^{13}C NMR (free amine, CD_3OD): δ 34.1, 39.4, 44.6, 68.7, 88.8 (d, 1C, $J=182.6$ Hz), 116.1, 117.8, 118.8, 125.8, 129.8, 134.7, 136.3, 137.2, 137.7, 147.2, 150.0, 150.5, 159.5, 169.1; m/z : 364.92 ($M+H$).

4. Exemplary Compounds 7 and 8

Cis-3-fluoro-1-(4-methylbenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 22)

Trans-3-fluoro-1-(4-methylbenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 23)



Following the General Procedure F. 4,4-Dimethoxy-3-fluoro-1-(4-methylbenzoyl)piperidine (compound 12) (525 mg, 1.87 mmol) and 2-aminobenzamidine dihydrochloride (compound 4) (267 mg, 1.56 mmol) in *i*-PrOH (5 mL) gave compounds 22 and 23 as two separate diastereomers.

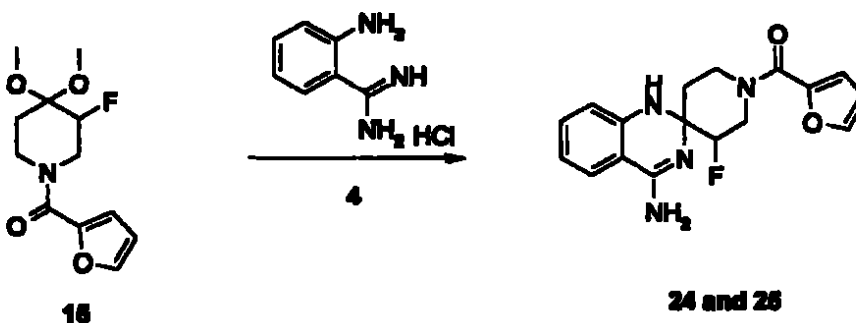
Cis-isomer (compound 22) (105 mg, 14%). ¹H NMR (TFA salt, CD₃OD): δ 1.95-2.38 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.29-4.09 (3H, m), 4.50-4.79 (2H, m), 6.92 (1H, t, *J*=7.7 Hz), 7.00 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 7.23-7.34 (4H, m), 7.53 (1H, t, *J*=7.7 Hz), 7.77 (1H, d, *J*=8.1 Hz); *m/z*: 353.24 (M+H); Elemental analysis for C₂₀H₂₁FN₄O•0.10 H₂O•1.20 CF₃CO₂H: calcd. C 53.66, H 4.71, N 11.70; obtained: C 53.67, H 4.74, N 11.38.

Trans-isomer (compound 23) (103 mg, 14%). ¹H NMR (TFA salt, CD₃OD): 1.95-2.39 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.30-4.08 (3H, m), 4.42-4.79 (2H, m), 6.88 (1H, t, *J*=7.3 Hz), 6.93 (1H, d, *J*=8.1 Hz), 7.30 (4H, br t, *J*=9.1 Hz), 7.51 (1H, t, *J*=7.3 Hz), 7.72 (1H, d, *J*=8.1 Hz); *m/z*: 353.25 (M+H). Elemental analysis for C₂₀H₂₁FN₄O•1.00 CF₃CO₂H: calcd. C 55.51, H 4.88, N 12.33; obtained: C 56.05, H 4.63, N 11.78.

5. Exemplary Compounds 9 and 10

Cis-3-fluoro-1-(2-furylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 24)

Trans-3-fluoro-1-(2-furylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 25)



Following the General Procedure F, 4,4-Dimethoxy-3-fluoro-1-(2-furylcarbonyl)piperidine (compound 15) (292 mg, 1.38 mmol) and 2-aminobenzamidine dihydrochloride (compound 4) (198 mg, 1.15 mmol) in *i*-PrOH (5 mL) gave compounds 24 and 25 as two separate diastereomers.

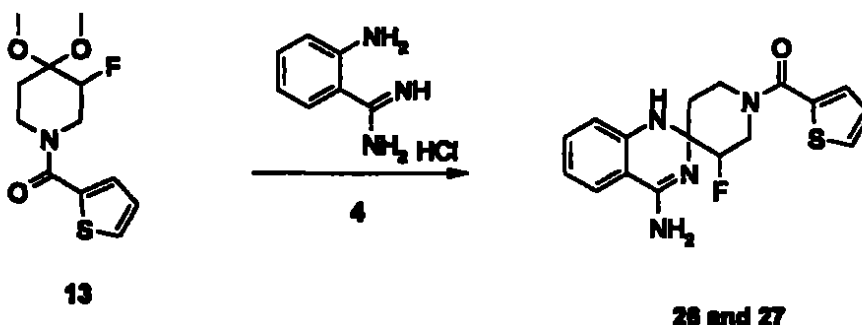
Cis-isomer (compound 24) (135 mg, 36%). ^1H NMR (TFA salt, CD_3OD): δ 2.08-2.37 (2H, m), 3.33-3.89 (2H, m), 4.45-4.85 (3H, m), 6.58 (1H, s), 6.93 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.53 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J=8.1$ Hz); ^{13}C NMR (TFA salt, CD_3OD): δ 26.4, 32.8, 67.7, 67.9, 88.5 (d, 1C, $J=185.3$ Hz), 108.2, 112.6, 117.9, 118.4, 120.8, 127.5, 138.5, 146.3, 147.0, 148.0, 159.8, 169.0; m/z : 329.28 (M+H); Elemental analysis for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot 0.10 \text{H}_2\text{O} \cdot 1.10 \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: calcd. C 50.62, H 4.05, N 12.30; obtained: C 50.60, H 4.11, N 12.23.

Trans-isomer (compound 25) (103 mg, 27%). ^1H NMR (TFA salt, CD_3OD): 1.85-2.18 (2H, m), 3.30-3.87 (2H, m), 4.34-4.67 (3H, m), 6.56 (1H, s), 6.71-6.81 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.31 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.65 (1H, s); ^{13}C NMR (TFA salt, CD_3OD): δ 35.9, 40.87, 43.12, 54.7, 88.8 (d, 1C, $J=182.6$ Hz), 95.8, 108.1, 112.6, 117.4, 118.4, 120.3, 127.5, 138.7, 146.3, 148.1, 160.4, 178.0; m/z : 353.25 (M+H). Elemental analysis for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2 \cdot 0.20 \text{H}_2\text{O} \cdot 1.00 \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: calcd. C 51.17, H 4.16, N 12.56; obtained: C 51.29, H 4.14, N 12.41.

6. Exemplary Compounds 11 and 12

Cis-3-fluoro-1-(2-thienylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 26)

Trans-3-fluoro-1-(2-thienylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 27)



Following the General Procedure F. 4,4-Dimethoxy-3-fluoro-1-(2-thienylcarbonyl)piperidine (compound 13) (500 mg, 1.83 mmol) and 2-aminobenzamidine dihydrochloride

(compound 4) (261 mg, 1.52 mmol) in i-PrOH (5 mL) gave compounds 26 and 27 as two separate diastereomers.

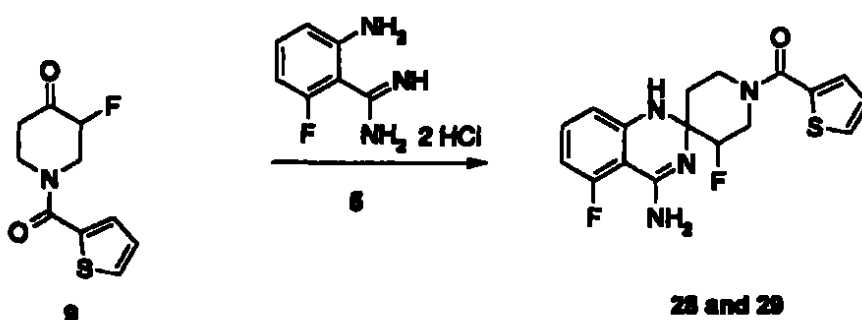
Cis-isomer (compound 26) (135 mg, 26%). ¹H NMR (TFA salt, CD₃OD): δ 2.06-2.36 (2H, m), 3.30-3.74 (2H, m), 4.39-4.87 (3H, m), 6.85-6.96 (1H, m), 6.96-7.05 (1H, m), 7.05-7.13 (1H, m), 7.36-7.43 (1H, m), 7.48-7.57 (1H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 7.75-7.81 (1H, m); ¹³C NMR (TFA salt, CD₃OD): δ 32.38, 67.6, 67.9, 88.4 (d, 1C, J=184.0 Hz), 108.2, 118.0, 120.9, 127.5, 128.1, 130.9, 131.0, 137.0, 138.5, 146.9, 159.7, 169.8; m/z: 344.97 (M+H); Elemental analysis for C₁₇H₁₇FN₄OS•0.10H₂O•1.30CF₃CO₂H: calcd. C 47.61, H 3.77, N 11.33; obtained: C 47.61, H 3.80, N 11.40.

Trans-isomer (compound 27) (130 mg, 25%). ¹H NMR (TFA salt, CD₃OD): 1.90-2.38 (2H, m), 3.40-3.78 (2H, m), 4.30-4.75 (3H, m), 6.86-6.98 (2H, m), 7.08-7.15 (1H, m), 7.41 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.52 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.65 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.74 (1H, d, J=8.1 Hz); ¹³C NMR (TFA salt, CD₃OD): δ 29.4, 88.5 (d, 1C, J=182.6 Hz), 95.9, 108.3, 117.4, 120.4, 127.5, 128.1, 130.9, 138.7, 148.1, 160.5, 180.5; m/z: 344.85 (M+H). Elemental analysis for C₁₇H₁₇FN₄OS•1.00CF₃CO₂H: calcd. C 49.78, H 3.96, N 12.22; obtained: C 49.83, H 4.09, N 11.75.

7. Exemplary Compounds 13 and 14

Cis-3,5'-difluoro-1-(2-thienylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 28)

Trans-3,5'-difluoro-1-(2-thienylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 29)



Following the General Procedure E. A mixture of 3-fluoro-1-(2-thienylcarbonyl)-4-piperidinone (compound 9) (333 mg, 1.46 mmol) and 2-amino-6-fluorobenzamidine dihydrochloride (compound 5) (275 mg, 1.21 mmol) in *t*-PrOH (8 mL) gave compounds 28 and 29 as two separate diastereomers.

Cis-isomer (TFA salt, compound 28): 321 mg (56%), light yellow solid; IR (NaCl disc.): ν 3490, 3266, 3096, 1674, 1635 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.0 (1 H, m), 2.1 (1 H, m), 3.4 (2 H, m), 4.3 (2 H, m), 4.75 (1 H, d, $J=45.4$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J=12.4, 8.1$ Hz), 6.79 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.09 (1 H, dd, $J=5.1, 3.7$ Hz), 7.37 (1 H, d, $J=3.7$ Hz), 7.5 (1 H, m), 7.74 (1 H, d, $J=5.1$ Hz), 8.15 (1 H, s), 8.61 (1 H, d, $J=4.8$ Hz), 8.88 (1 H, d, $J=6.4$ Hz), 10.22 (1 H, s); m/z : 363.24 ($M+H$); Elemental analysis for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{OS}\cdot 1.1 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H}\cdot 0.3 \text{ H}_2\text{O}$ (493.23): calcd C 46.76, H 3.62, N 11.36; obtained C 46.67, H 3.54, N 11.37.

15

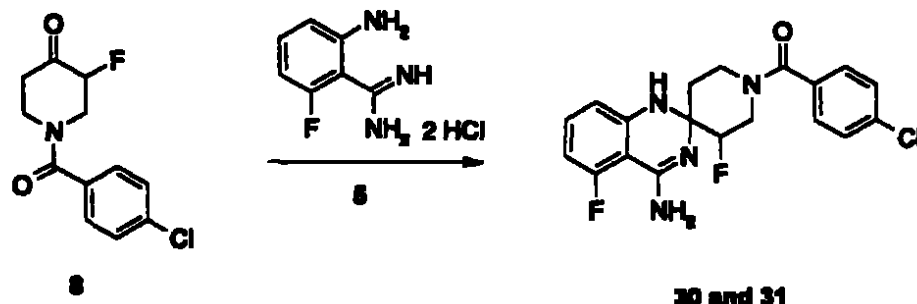
Trans-isomer (TFA salt, compound 29): 170 mg (30%), light yellow solid; IR (NaCl disc.): ν 3393, 3266, 1678, 1633 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.0 (2 H, m), 3.5 (2 H, m), 4.2 (2 H, m), 4.85 (1 H, d, $J=47.6$ Hz), 6.64 (1H, dd, $J=11.7, 8.1$ Hz), 6.72 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.09 (1 H, dd, $J=5.1, 3.7$ Hz), 7.38 (1 H, d, $J=3.7$ Hz), 7.5 (1 H, m), 7.74 (1 H, d, $J=5.1$ Hz), 8.23 (1 H, s), 8.71 (1 H, s), 8.87 (1 H, s), 10.03 (1 H, s); m/z : 363.23 ($M+H$); Elemental analysis for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{OS}\cdot 1.0 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H}\cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$ (480.03): calcd C 47.54, H 3.65, N 11.67; obtained C 47.49, H 3.48, N 11.54

20

8. Exemplary Compounds 15 and 16

Cis-3,5'-difluoro-1-(4-chlorobenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 30)

Trans-3,5'-difluoro-1-(4-chlorobenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 31)



Following the General Procedure E. 1-(4-Chlorobenzoyl)-3-fluoro-4-piperidinone (compound 8) (307 mg, 1.20 mmol) and 2-amino-6-fluorobenzamidine dihydrochloride (compound 5) (228 mg, 1.20 mmol) in *i*-PrOH (6 mL) gave compounds 30 and 31 as two separate diastereomers.

Cis-isomer (TFA salt, compound 30): 272 mg (45%), light yellow solid; IR (NaCl disc.): ν 3495, 3263, 3067, 1684, 1635 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 2.0 (2 H, m), 3.4 (2 H, m), 3.7 (1 H, broad), 4.4-4.9 (2 H, m), 6.69 (1 H, dd, $J=11.7, 8.1$ Hz), 6.81 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.38 (2 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.5 (3 H, m), 8.15 (1 H, s), 8.62 (2 H, s broad), 9.98 (1H, s); m/z : 390.82 ($M+H$); Elemental analysis for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}\cdot 1.1 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H}\cdot 0.6 \text{ H}_2\text{O}$ (527.06): calcd C 48.31, H 3.69, N 10.63; obtained C 48.37, H 3.62, N 10.59.

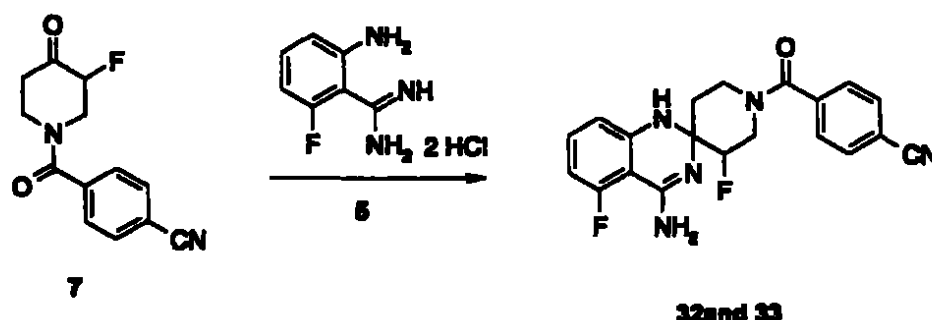
Trans-isomer (TFA salt, compound 31): 111 mg (18%), white solid; IR (NaCl disc.): ν 3420, 1663, cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 2.0 (2 H, m), 3.4 (2 H, m), 3.7 (1 H, broad), 4.3 (1 H, broad), 4.8 (1 H, m), 6.63 (1H, dd, $J=11.7, 8.0$ Hz), 6.72 (1 H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.4 (2 H, m), 7.5 (3 H, m), 8.22 (1 H, s), 8.70 (1 H, s), 8.81 (1 H, s), 9.98(1H, s);

m/z: 390.82 (M+H); Elemental analysis for $C_{19}H_{17}ClF_2N_4O \cdot 1.0 CF_3CO_2H \cdot 0.1 H_2O$ (506.65): calcd C 49.78, H 3.62, N 11.06; obtained C 50.03, H 3.80, N 10.36.

9. Exemplary Compounds 17 and 18

Cis-3,5'-difluoro-1-(4-cyanobenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 32)

Trans-3,5'-difluoro-1-(4-cyanobenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 33)



Following the General Procedure E. 1-(4-Cyanobenzoyl)-3-fluoro-4-piperidinone (compound 7) (352 mg, 1.43 mmol) and 2-amino-6-fluorobenzamidine dihydrochloride (compound 5) (270 mg, 1.20 mmol) in *i*-PrOH (8 mL) gave compounds 32 and 33 as two separate diastereomers.

Cis-isomer (TFA salt, compound 32): 285 mg (48%), light yellow solid; IR (NaCl disc.): ν 3250, 2232, 1683, 1634 cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.9-2.0 (2 H, m), 3.2-3.4 (3 H, m), 4.4 (1 H, m), 4.63 (0.6 H, d, $J=46.2$ Hz), 4.84 (0.4 H, d, $J=46.2$ Hz), 6.66 (1 H, dd, $J=11.7, 8.1$ Hz), 6.77 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.5 (3 H, m), 7.9 (2 H, m), 8.11 (0.4 H, s), 8.15 (0.6 H, s), 8.60 (1 H, s), 8.83 (1 H, s), 10.12 (0.4H, s), 10.18 (0.6H, s); m/z: 381.87 (M+H); Elemental analysis for $C_{20}H_{17}F_2N_5O \cdot 1.3 CF_3CO_2H \cdot 0.1 H_2O$ (531.42): calcd C 51.08, H 3.51, N 13.18; obtained C 50.99, H 3.51, N 13.26.

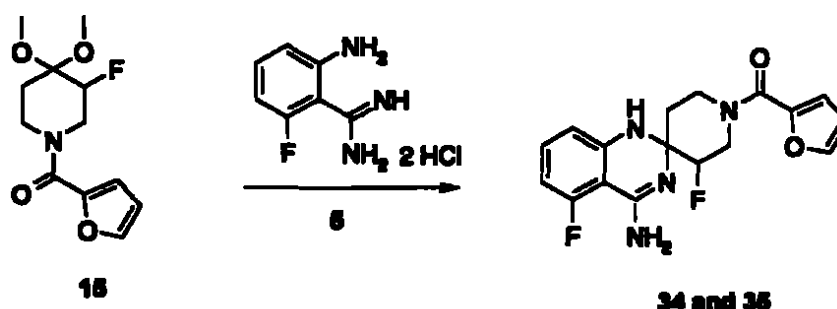
Trans-isomer (TFA salt, compound 33): 160 mg (27%), white solid; IR (NaCl disc.): ν 3221, 2225, 1696, 1633 cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1.9-2.0 (2 H, m), 3.4 (3 H, m), 4.3 (1 H, m), 4.75 (0.6 H, d, $J=46.1$ Hz), 4.92 (0.4 H, d, $J=45.4$ Hz), 6.6 (2 H, m),

7.5 (3 H, m), 7.9 (2 H, m), 8.21 (1 H, s), 8.69 (1 H, s), 9.13 (1 H, s), 10.22 (0.4 H, s), 10.33 (0.6 H, s); m/z : 382.23 ($M+H$); Elemental analysis for $C_{20}H_{17}F_2N_3O \cdot 1.2 CF_3CO_2H$ (518.22): calcd C 51.92, H 3.54, N 13.51; obtained C 51.94, H 3.59, N 13.42.

10. Exemplary Compounds 19 and 20

Cis-3,5'-difluoro-1-(2-furylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 34)

Trans-3,5'-difluoro-1-(2-furylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 35)



Following the General Procedure E, 4,4-Dimethoxy-3-fluoro-1-(2-furylcarbonyl)piperidine (compound 15) (371 mg, 1.44 mmol) and 2-amino-6-fluorobenzamidine dihydrochloride (compound 5) (272 mg, 1.20 mmol) in *i*-PrOH (8 mL) gave compounds 34 and 35 as two separate diastereomers.

Cis-isomer (TFA salt, compound 34): 321 mg (58%), light yellow solid; IR (NaCl disc.): ν 3202, 1662, 1634 cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 2.0 (2 H, m), 3.5 (2 H, broad), 4.4 (2 H, m), 4.78 (1 H, d, $J=46.1$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J=3.7, 1.5$ Hz), 6.68 (1 H, dd, $J=11.7, 8.1$ Hz), 6.83 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.01 (1 H, d, $J=3.7$ Hz), 7.5 (1 H, m), 7.84 (1 H, s), 8.20 (1 H, s), 8.62 (1 H, s), 9.34 (1 H, s), 10.59 (1 H, s); m/z : 346.91 ($M+H$); Elemental analysis for $C_{17}H_{16}F_2N_4O_2 \cdot 1.2 CF_3CO_2H \cdot 0.1 H_2O$ (484.97): calcd C 48.08, H 3.62, N 11.55; obtained C 48.07, H 3.65, N 11.62.

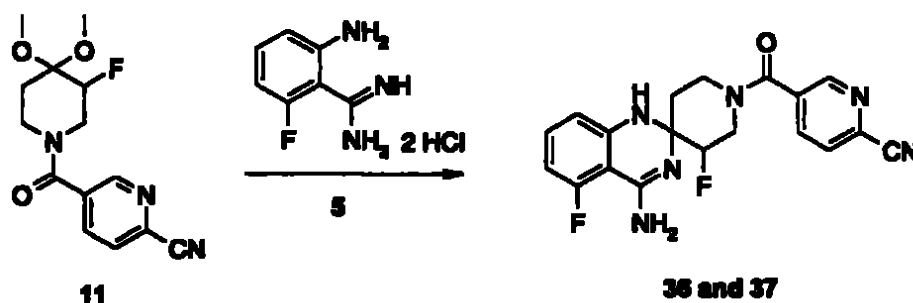
Trans-isomer (TFA salt, compound 35): 176 mg (32%), white solid IR (NaCl disc.): ν 3254, 2968, 1677, 1619 cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 2.0 (2 H, m), 3.4 (2 H, broad), 4.2 (2 H, m), 4.89 (1 H, d, $J=46.2$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J=3.7, 2.2$ Hz), 6.66 (1 H, dd,

$J=12.4, 8.8$ Hz), 6.75 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.01 (1 H, d, $J=2.9$ Hz), 7.5 (1 H, m), 7.84 (1 H, s), 8.22 (1 H, s), 8.71 (1 H, s), 9.36 (1 H, s), 10.46 (1 H, s); m/z : 346.91 ($M+H$); Elemental analysis for $C_{17}H_{16}F_2N_4O_2 \cdot 1.0$ $CF_3CO_2H \cdot 0.2$ H_2O (463.97): calcd C 49.19, H 3.78, N 12.08; obtained C 49.28, H 3.69, N 12.02.

11. Exemplary Compounds 21 and 22

Cis-3,5'-difluoro-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 36)

Trans-3,5'-difluoro-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 37)



Following the General Procedure E. 1-(6-Cyano-3-pyridylcarbonyl)-4,4-dimethoxy-3-fluoropiperidine (compound 11) (375 mg, 1.28 mmol) and 2-amino-6-fluorobenzamidine dihydrochloride (compound 5) (271 mg, 1.20 mmol) in *i*-PrOH (8 mL) gave compounds 36 and 37 as two separate diastereomers.

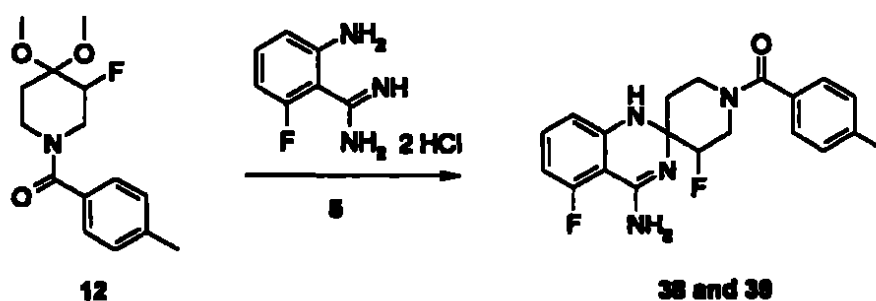
Cis-isomer (TFA salt, compound 36): 196 mg (33%), light yellow solid; IR (NaCl disc.): ν 3375, 2237, 1660, 1628 cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 2.0 (2 H, m), 3.5 (3 H, m), 4.4 (1 H, m), 4.64 (0.6 H, d, $J=45.4$ Hz), 4.86 (0.4 H, d, $J=44.7$ Hz), 6.67 (1 H, dd, $J=11.0, 8.8$ Hz), 6.77 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.5 (1 H, m), 8.06 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 8.15 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.17 (1 H, s), 8.61 (1 H, s), 8.70 (1 H, s), 8.80 (1 H, s), 10.06 (0.4 H, s), 10.14 (0.6 H, s); m/z : 382.91 ($M+H$); Elemental analysis for $C_{19}H_{16}F_2N_6O \cdot 2.2$ $CF_3CO_2H \cdot 0.9$ H_2O (649.44): calcd C 43.28, H 3.10, N 12.94; obtained C 43.24, H 3.17, N 12.96.

Trans-isomer (TFA salt, compound 37): 140 mg (24%), white solid; IR (NaCl disc.): ν 3208, 2237, 1656, 1633 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 2.0 (2 H, m), 3.6 (3 H, m), 4.3 (1 H, m), 4.86 (0.6 H, d, $J=46.5$ Hz), 4.92 (0.4 H, d, $J=46.1$ Hz), 6.6 (1 H, m), 6.7 (1 H, m), 7.5 (1 H, m), 8.02 (1 H, d, $J=7.4$ Hz), 8.10 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 8.23 (1 H, s), 8.70 (2 H, s), 8.84 (1 H, broad), 9.95 (0.4 H, s), 10.07 (0.6 H, s); m/z : 382.91 ($M+H$); Elemental analysis for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}\cdot 1.6 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H}\cdot 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ (573.82): calcd C 46.47, H 3.27, N 14.65; obtained C 46.41, H 3.21, N 14.73.

12. Exemplary Compounds 23 and 24

Cis-3,5'-difluoro-1-(4-methylbenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 38)

Trans-3,5'-difluoro-1-(4-methylbenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 39)



Following the General Procedure E. 4,4-Dimethoxy-3-fluoro-1-(4-methylbenzoyl)piperidine (compound 12) (405 mg, 1.44 mmol) and 2-amino-6-fluorobenzamidine dihydrochloride (compound 5) (272 mg, 1.20 mmol) in *i*-PrOH (8 mL) gave compounds 38 and 39 as two separate diastereomers.

Cis-isomer (TFA salt, compound 38): 236 mg (41%), light yellow solid; IR (NaCl disc.): ν 3491, 3246, 2886, 1682, 1635 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 2.0 (2 H, m), 2.31 (3 H, s), 3.5 (3 H, m), 4.3 (1 H, m), 4.8 (1 H, m), 6.68 (1 H, dd, $J=11.7, 8.1$ Hz), 6.81 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.25 (4 H, m), 7.5 (1 H, m), 8.14 (1 H, s), 8.63 (1 H, s), 8.79 (1 H, s), 10.12

(1 H, s); m/z : 370.91 (M+H); Elemental analysis for $C_{20}H_{20}F_2N_4O \cdot 1.1 CF_3CO_2H \cdot 0.2 H_2O$ (499.43): calcd C 53.39, H 4.34, N 11.22; obtained C 53.32, H 4.29, N 11.24.

Trans-isomer (TFA salt, compound 39): 219 mg (38%), white; IR (NaCl disc.): ν 3372, 3244, 1660, 1634 cm^{-1} ; ^1H -NMR (DMSO- d_6): δ 2.0 (2 H, m), 2.31 (3 H, s), 3.4 (3 H, m), 4.3 (1 H, m), 4.8 (1 H, m), 6.66 (1 H, dd, $J = 11.7, 8.1$ Hz), 6.74 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.25 (4 H, m), 7.5 (1 H, m), 8.24 (1 H, s), 8.71 (1 H, s), 8.88 (1 H, s), 10.01 (1 H, s); m/z : 370.91 (M+H); Elemental analysis for $C_{20}H_{20}F_2N_4O \cdot 1.2 CF_3CO_2H \cdot 0.3 H_2O$ (512.64): calcd C 52.48, H 4.29, N 10.93; obtained C 52.40, H 4.24, N 10.88.

10

13. Exemplary Compounds 25, 26, 27, 28, 29 and 30

Cis-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 40)

15

(-)-(3S, 2'R)-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 41)

(+)-(3R, 2'S)-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 42)

20

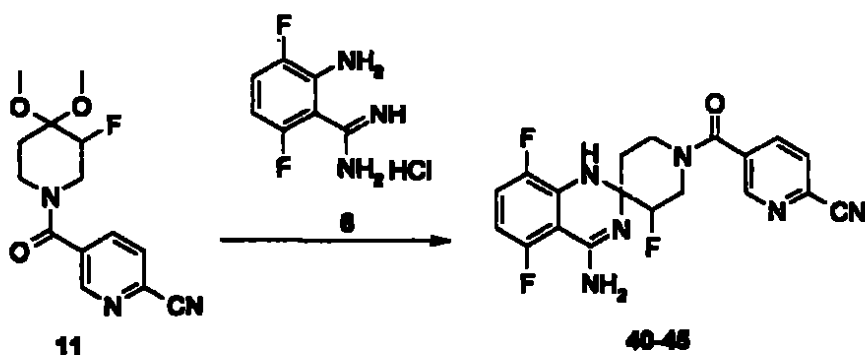
Trans-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 43)

25

(-)-(3S, 2'S)-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 44)

(+)-(3R, 2'R)-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 45)





Following the General Procedure F. 1-(6-Cyano-3-pyridylcarbonyl)-4,4-dimethoxy-3-fluoropiperidine compound 11 (1.0 g, 3.4 mmol) and 2-amino-3,6-difluorobenzamidine hydrochloride (compound 6) (700 mg, 3.4 mmol) in i-PrOH (20 mL) gave compounds 40 and 43 as two separate diastereomers. Each diastereomer gave two enantiomers.

Cis-isomer (free amine, compound 40): 160 mg (12%), pale yellow solid; IR (free amine, NaCl disc, film): ν 3331, 2937, 2238, 1645, 1557, 1490, 1456, 1376, 1277, 1233, 1117, 1052 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (free amine, DMSO-d_6): δ 1.60-2.00 (2H, m), 3.3-3.6 (3H, m), 4.1-4.7 (2H, m), 6.1 (2H, m), 6.3 (1H, m), 6.6 (1H, bs), 7.1 (1H, m), 8.05 (1H, m), 8.15 (1H, m), 8.75 (1H, s); m/z : 400.84 ($M+H$);

The *cis*-isomer (compound 40) (20 mg) was subjected to Chiral HPLC with a chiral AD column (40% i-PrOH in hexanes with 0.1% diethylamine) to give *cis*-(-)-enantiomer (compound 41) (8 mg, 40%) and *cis*-(+)-enantiomer (compound 42) (8 mg, 40%).

Cis-(-)-enantiomer (compound 41): $[\alpha]_D -8.4^\circ$ (c 0.38, MeOH); MS (m/z): 401.14 ($M+1$).

Cis-(+)-enantiomer (compound 42): $[\alpha]_D +11.6^\circ$ (c 0.38, MeOH); MS (m/z): 401.10 ($M+1$).

Trans-isomer (compound 43): 520 mg (38%), pale yellow solid; IR (free amine, NaCl disc, film): ν 3340, 2969, 2238, 1636, 1589, 1488, 1442, 1400, 1370, 1284, 1226,

1116, 1043 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (free amine, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.65 (1H, m), 2.1 (1H, m), 3.0-3.9 (3H, m), 4.2-4.7 (2H, m), 6.05 (2H, m), 6.35 (1H, m), 6.6 (1H, m), 7.2 (1H, m), 8.1 (2H,), 8.7 (1H, m); m/z : 401.19 ($M+H$);

The *trans*-isomer (compound 43): (120 mg) was subjected to Chiral HPLC with a chiral AD column (50% EtOH in hexanes with 0.1% diethylamine) to give *trans*-(-)-enantiomer (compound 44) (25 mg, 21%) and *trans*-(+)-enantiomer (compound 45) (30 mg, 25%).

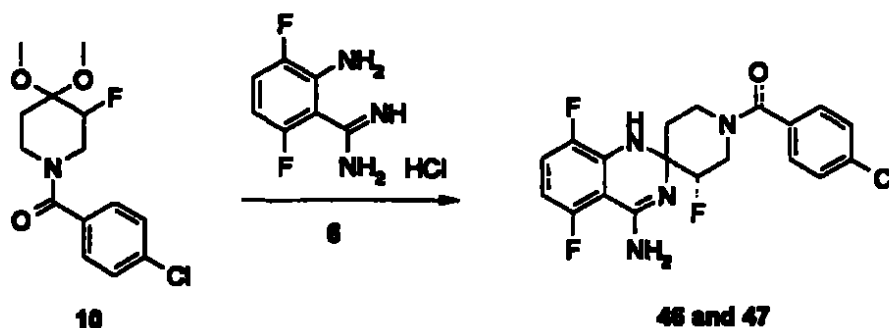
Trans-(-)-enantiomer (compound 44): $[\alpha]_D -42^\circ$ (c 1.25, MeOH); MS (m/z): 401.08 ($M+1$).

Trans-(+)-enantiomer (compound 45): $[\alpha]_D +19.3^\circ$ (c 1.5, MeOH); MS (m/z): 401.07 ($M+1$).

14. Exemplary Compounds 31 and 32

Cis-1-(4-chlorobenzoyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 46)

Trans-1-(4-chlorobenzoyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 47)



Following the General Procedure F. Compound 10 (79 mg, 0.31 mmol) and 2-amino-3,6-difluorobenzamidine hydrochloride (compound 6) (60 mg, 0.35 mmol) in *i*-PrOH (3 mL) gave two compounds 46 and 47 as two separate diastereomers.

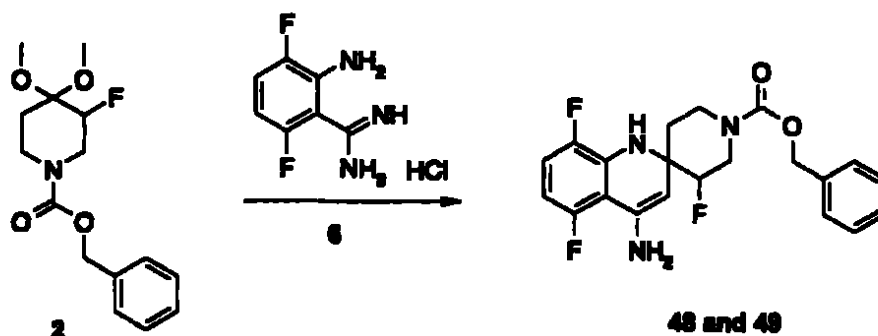
Cis-isomer (TFA salt, compound 46): 10 mg (9%), pale yellow solid; IR (TFA salt, NaCl disc.): ν 3220, 2957, 1682, 1648, 1542, 1453, 1283, 1240, 1201, 1136, 1091 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (TFA salt, DMSO-d_6) δ 2.0 (2H, m), 3.2-3.7 (3H, m), 4.0-4.2 (1H, m), 4.6-4.9 (1H, m), 6.75 (1H, m), 7.4 (2H, m), 7.5 (3H, m), 7.8-8.0 (1H, m), 8.6-8.8 (1H, m), 9.9-10.2 (1H, m); m/z : 409.29 ($M+H$);

Trans-isomer (TFA salt, compound 47): 33 mg (28%), pale yellow solid; IR (NaCl disc.): ν 3228, 2969, 1695, 1640, 1594, 1536, 1459, 1438, 1289, 1242, 1198, 1136, 1089, 1052, 1014 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (TFA salt, DMSO-d_6): δ 1.95 (2H, m), 3.2-3.8 (3H, m), 4.4-4.9 (2H, m), 6.75 (1H, m), 7.4 (2H, m), 7.55 (3H, m), 8.2 (1H, m), 8.85 (2H, m), 10.05 (1H, m); m/z : 408.85 ($M+H$);

15. Exemplary Compounds 33 and 34

Benzy *cis*-4'-amino-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-1-carboxylate (compound 48)

Benzy *trans*-4'-amino-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-1-carboxylate (compound 49)



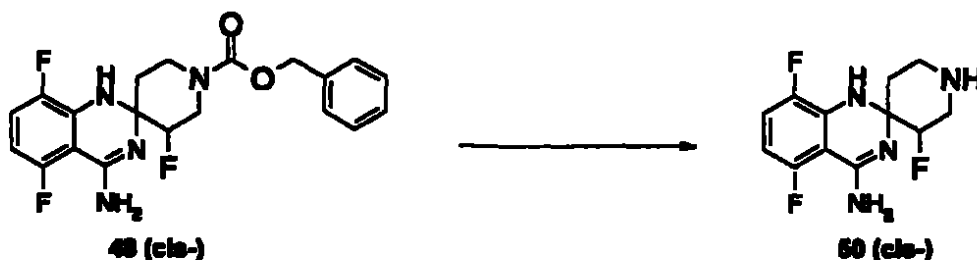
Following the General Procedure F. Benzy 3-fluoro-4,4-dimethoxy-1-piperidine carboxylate (compound 2) (5.30g, 17.85 mmol) and 2-amino-3,6-difluorobenzamidine hydrochloride (compound 6) (4.08 g, 16.7 mmol) in *i*-PrOH (50 mL). MPLC purification gave compound 48 and 49 as two separate diastereomers.

Cis-isomer (compound 48): 1.89g, 28% yield;

Trans-isomer (compound 49): 2.90g, 43% yield;

16. Exemplary Compound 35

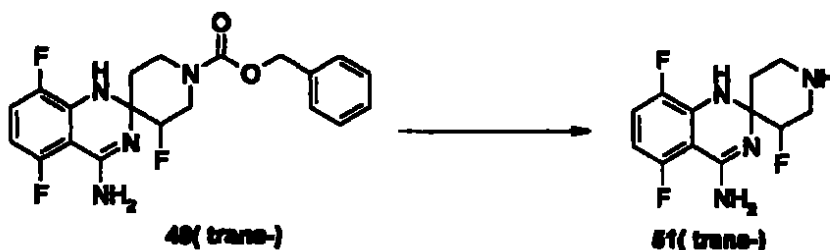
Cis-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine (compound 50)



Benzyl *cis*-4'-amino-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-1-carboxylate (compound 48) (1.89 g, 4.67 mmol) was dissolved in MeOH (20 mL), and a catalytic amount of 10% Pd/C was added. The resulting mixture was shaken under a 40 psi H₂ atmosphere at room temperature overnight to give compound 50 (1.22 g, 96.7%).

17. Exemplary Compound 36

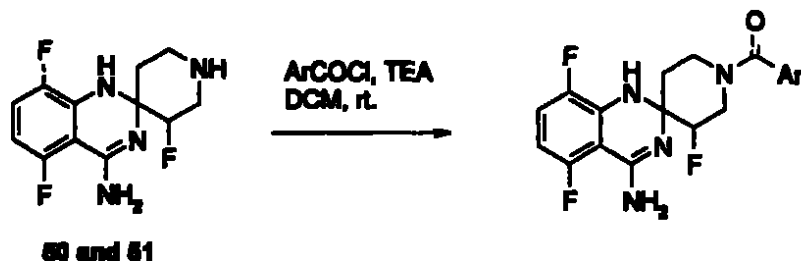
Trans-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine (compound 51)



Benzyl *trans*-4'-amino-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-1-carbox-ylate (compound 49) (2.90 g, 7.17 mmol) was dissolved in MeOH (20 mL), and a catalytic amount of 10% Pd/C was added. The resulting mixture was shaken under a 40 psi H₂ atmosphere at room temperature overnight to give compound 51 (1.89 g, 97.5%).

5

C. General Procedure G for the Synthesis of F-Piperidine Spirocycles



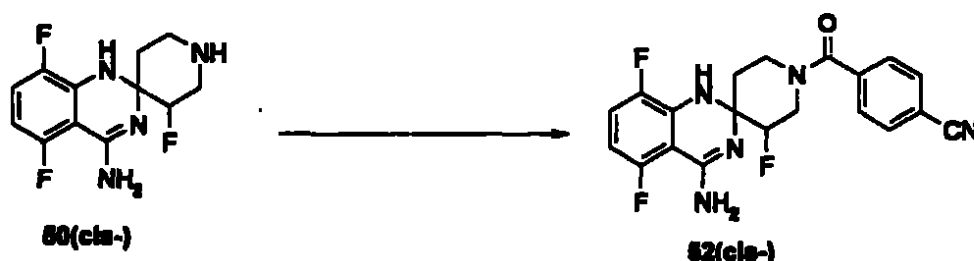
To a solution of *cis*-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine (compound 50) or *trans*-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine (compound 51) in dichloromethane, was added triethylamine (1.5eq.), followed by the addition of the acid chloride (1eq.). The mixture was stirred at room temperature for 2 hr. This crude suspension was then washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated to dryness. This crude sample was purified by C-18 column chromatography (Gilson HPLC system) using MeCN (10–40%, gradient) in H₂O (containing 0.1 % TFA) to give the pure
15 desired product as a TFA salt.

D. Synthesis of Specific F-Piperidine Spirocycles by Procedure G

1. Exemplary Compound 37

Cis-1-(4-cyanobenzoyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 52)
20

43

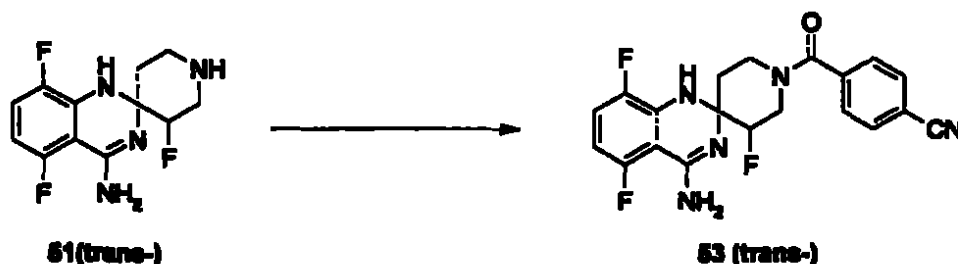


Following the general procedure G. *Cis*-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine (compound 50) (100 mg, 0.37 mmol) and 4-cyanobenzoyl chloride (61.26 mg, 0.37 mmol) in DCM (5 mL). HPLC purification gave compound 52 (TFA salt, 115 mg, 60.5%). IR (free amine, NaCl disc): ν 3400, 2229, 1624 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.70–2.03 (2H, m), 3.27–3.46 (2H, m), 3.51–3.80 (2H, m), 4.30–5.0 (1H, m), 4.71 (1H, s), 5.18 (2H, s), 6.34 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.54 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.71 (2H, d, $J=7.2$ Hz); m/z : 399.89 ($M+H$); Elemental analysis for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}\cdot\text{CF}_3\text{COOH}\cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: calcd. C 50.93, H 3.42, N 13.5, obtained: C 50.90, H 3.37, N 13.26.

10

2. Exemplary Compound 38

Trans-1-(4-cyanobenzoyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 53)



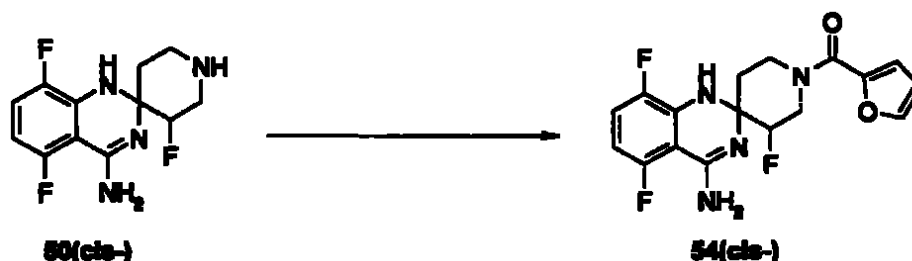
Following the general procedure G. *Trans*-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine (compound 51) (100 mg, 0.37 mmol) and 4-cyanobenzoyl chloride (61.26 mg, 0.37 mmol) in DCM (5 mL). HPLC purification gave compound 53 (TFA salt, 128 mg, 67.3%). IR (amine, NaCl disc): ν 3322(brd), 2229, 1623 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.50–2.23 (2H, m), 3.35–3.80 (4H, m), 4.20–4.62 (1H, m), 4.28 (1H, s), 5.30 (2H, bs), 6.30 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.52 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.73 (2H, d, $J=8.0$ Hz); m/z : 399.89 ($M+H$).

15

20

3. Exemplary Compound 39

***Cis*-1-(2-furylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 54)**



3

Following the general procedure G. *Cis*- 3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine (compound 50) (90 mg, 0.33 mmol) and 2-furoyl chloride (43.5 mg, 0.33 mmol) in DCM (5ml). HPLC purification gave compound 54 (TFA salt, 105 mg, 66.5%). IR (amine, NaCl disc): ν 3314, 2928, 1651, 1626, 1488, 1225 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.87 (2H, m), 3.59 (2H, br); 4.20–4.60 (5H, m), 5.30 (1H, br); 6.29 (1H, m), 6.50 (1H, s), 6.95 (1H, m), 7.04 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.50 (1H, s); m/z : 365.16 (M+H); Elemental analysis for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: calcd. C 56.05, H 4.15, N 15.38, obtained: C 56.12, H 4.26, N 14.85.

4. Exemplary Compound 40

***Trans*-1-(2-furylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 55)**



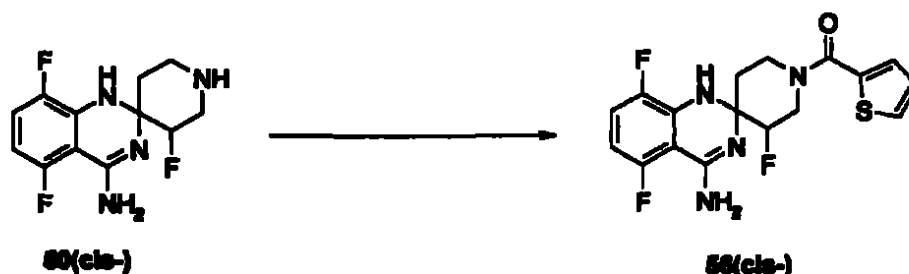
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9

Following the general procedure G. *Trans*-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine (compound 51) (90 mg, 0.33 mmol) and 2-furoyl chloride (43.5 mg, 0.33 mmol) in DCM (5 mL). HPLC purification gave compound 55 (TFA salt, 110 mg, 69.7%). IR (TFA salt, NaCl disc): ν 3224, 2925, 1687, 1648, 1438, 1201 cm^{-1} ; ^1H NMR (TFA salt, DMSO-d_6): δ 2.0 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 2.41 (1H, m), 4.34 (1H, d, $J=14.4$ Hz), 4.43 (1H, t, $J=11.6$ Hz), 4.89 (1H, d, $J=46.4$ Hz), 6.61 (1H, s), 6.73 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.53 (1H, m), 7.84 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.87 (1H, br), 9.19 (1H, br), 10.34 (1H, br); m/z : 365.16 ($M+H$); Elemental analysis for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 1.3\text{CF}_3\text{COOH} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$: calcd. C 45.61, H 3.26, N 10.85; obtained: C 45.67, H 3.38, N 10.56.

10

5. Exemplary Compound 41

Cis-1-(2-thienylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 56)

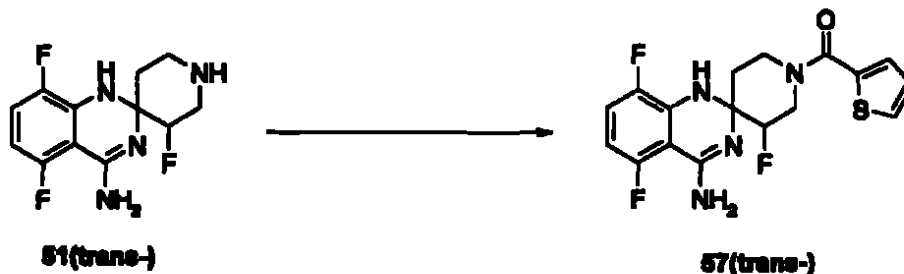


Following the general procedure G. *Cis*-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine (compound 50) (90 mg, 0.33 mmol) and 2-thiophenecarbonyl chloride (48.8 mg, 0.33 mmol) in DCM (5 mL). HPLC purification gave compound 56 (TFA salt, 130mg, 79.7%). IR (TFA salt, NaCl disc): ν 3213(br), 1682, 1651, 1547, 1442, 1202 cm^{-1} ; ^1H NMR (TFA salt, DMSO-d_6): δ 2.04 (1H, m), 2.17 (1H, m), 3.70 (2H, m), 4.0 (2H, m), 4.74 (1H, d, $J=43.2$ Hz), 6.76 (1H, m), 7.08 (1H, dd, $J=3.6, 4.4$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.53 (1H, m), 7.73 (1H, d, 4.6 Hz), 7.95 (1H, s), 8.80 (2H, br), 10.18 (1H, br); m/z : 381.16 ($M+H$); Elemental analysis for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS} \cdot 1.3\text{CF}_3\text{COOH}$ calcd. C 44.53, H 3.11, N 10.60; obtained: C 44.47, H 3.15, N 10.60.

20

6. Exemplary Compound 42

Trans-1-(2-thienylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate (compound 57)



9 Following the general procedure G. *Trans*-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine (compound 51) (90 mg, 0.33 mmol) and 2-thiophenecarbonyl chloride (48.8 mg, 0.33 mmol) in DCM (5 mL). HPLC purification gave compound 57 (TFA salt, 110mg, 67.4%). IR (TFA salt, NaCl disc): ν 2923(br), 1668, 1614, 1515, 1434, 1184 cm^{-1} ; ^1H NMR (TFA salt, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.00 (1H, m), 2.40 (1H, m), 3.40 (2H, m), 4.37 (2H, m), 4.90 (1H, d, $J=47.6$ Hz), 6.73 (1H, m), 7.11 (1H, dd, $J=3.6, 5.2$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 7.53 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J=5.2$ Hz); 8.22 (1H, s), 8.69 (1H, br), 8.89 (1H, br), 9.94 (1H, br); m/z : 381.16 ($M+H$); Elemental analysis for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}\cdot\text{CF}_3\text{COOH}\cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ calcd. C 45.82, H 3.32, N 11.25, obtained: C 45.81, H 3.32, N 11.18.

10

01743000

Example 4**Evaluation of Compounds for Biological Activity**

Compounds were tested for biological activity in a mouse model of thermal hyperalgesia
(tail immersion test) following Freund's complete adjuvant-induced inflammation.

Animals tested

Male CD-1 mice were used (Charles River, St-Constant, Canada). Their weight was 25-27 g at the time of arrival. They were caged in groups of 5 in rooms thermostatically maintained at 20°C with a 12 :12 hour light/dark cycle and free access to food and water. After arrival, they were allowed to acclimatize for at least 24 hours before testing.

Injection of Freund's Complete Adjuvant (FCA)

Mice were placed in a small chamber and anesthetized using isoflurane, 5% in O₂, 800-900 ml per min. The tail of each animal was injected with 20 µl of FCA, each ml containing one mg of Mycobacterium Tuberculosis (Sigma; H 37Ra, ATCC 25177) heat killed, dried and suspended in 0.85 ml of mineral oil and 0.15 ml of mannide monooleate. The animals were allowed to wake up under observation in their home cage.

Testing

Animals were introduced into the test room 30 minutes before the test was performed to allow them to adapt to the new environment. A 6 liter thermal bath (Lauda E100) was used for the tail immersion test. A feedback mechanism maintained the water temperature at a fixed value throughout the testing. The expected response from the animal is a flick of the tail for which a cut-off was fixed at 60s.

Sample and Design

Each group tested was composed of 10 animals. Animals were excluded if the experimenter noted the absence of inflammation in the tail or the presence of a blue tail.

5 Sixty animals were allocated randomly to 6 groups of 10 animals. The first group was the control group and the second group was composed of the FCA injected animals. Both groups were administered the same vehicle as for the administration of the drug. Drug was administered either iv, sc or po. The other four groups were administered the drug under study dissolved in the vehicle. To control for the effect of anesthesia administered during
10 FCA injections, all animals tested, including control animals, were anesthetized.

DATA STORAGE

Raw data were entered into a spreadsheet software (Microsoft Excel version 1997). Information concerning the details of the experiment were added to the Excel file and
15 stored for further analysis.

CALCULATIONS AND STATISTICS

Data was collected in "seconds" which expressed the latency to obtain a response from the animal. The mean and the standard deviation was calculated for each group and
20 Student's T test was used to determine the statistical difference between the control group and the FCA injected group. To determine the effect of drugs, a one way analysis of variance (ANOVA) was performed, followed by a post-hoc analysis using the LSD Multiple comparison test at a 0.05 level of significance available with the Statistica software package.

25

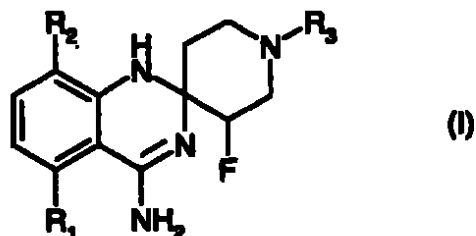
The effect of the drug under study was graphically expressed using the time difference between each dose and the FCA group, this difference being the result of the subtraction of the mean latency of each dose from the mean latency of the FCA group (i.e., $\Delta \text{Latency} = \text{Mean Latency (Dose x)} - \text{Mean Latency (FCA treated group + vehicle)}$). This allowed the
30 calculation ED_{50} , which is the amount of drug necessary to induce 50% of the effect. For

the tail immersion test, 50% of the effect corresponds to an increase of 50% over the response latency of the FCA treated group of animals.

9
2
2
3
3
3
3
3
3

Claims

1. A compound according to formula I:



10 in which

R_1 is H, F or Cl;

R_2 H, F or CH_3 ; and

R_3 is selected from the group consisting of:

a) H;

15

b) $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—X}$, wherein X is:

i) a $C_6\text{—}C_{10}$ aromatic ring, optionally substituted with CN, Cl, F, Br, I, CF_3 , OCF_3 , $C_1\text{—}C_3$ alkyl, or $C_1\text{—}C_3$ alkoxy;

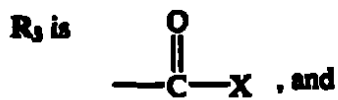
ii) a heteroaromatic ring having from 5 to 10 ring atoms and where at least one ring atom is a heteroatom selected from O, N, or S, and optionally substituted with CN, Cl, F, Br, I, CF_3 , OCF_3 , $C_1\text{—}C_3$ alkyl, or $C_1\text{—}C_3$ alkoxy; and

iii) $\text{—O—(CH}_2\text{)}_n\text{—phenyl}$, wherein n is 0-3;

20 as well as pharmaceutically acceptable salts, isomers, and enantiomers of the compounds of formula (I) above.

0
1
2
3
4
5
6
7
8
9

2. A compound according to claim 1, wherein



X is:

- i) a phenyl optionally substituted with CN, Cl, F, Br, methoxy, and $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkyl;
- ii) a heterocyclic five or six membered aryl with a heteroatom selected from O, N, or S, and optionally substituted with CN, Cl, F, Br, methoxy, and $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkyl; and
- iii) $\text{---O---(CH}_2\text{)}_n\text{---phenyl}$, wherein n is 0-3.

3. A compound according to claim 2, wherein X is a phenyl optionally substituted by CN, Cl, F, Br, methoxy, and $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkyl.

4. A compound according to claim 2, wherein X is a heterocyclic five membered aryl with a heteroatom selected from O, N, or S, and optionally substituted with CN, Cl, F, Br, methoxy, and $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkyl.

5. A compound according to claim 2, wherein X is a heterocyclic six membered aryl with a heteroatom selected from O, N, or S, and optionally substituted with CN, Cl, F, Br, methoxy, and $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkyl.

6. A compound according to claim 2, wherein X is $\text{---O---(CH}_2\text{)}_n\text{---phenyl}$, wherein n is 0-3.

7. A compound according to claim 1, wherein said compound is selected from the group consisting of:

- 5 **cis-1-(4-cyanobenzoyl)-3-fluorospiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;**
- trans-1-(4-cyanobenzoyl)-3-fluorospiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;**
- 10 **cis-1-(4-chlorobenzoyl)-3-fluorospiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;**
- trans-1-(4-chlorobenzoyl)-3-fluorospiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-**
- 15 **amine trifluoroacetate;**
- cis-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3-fluorospiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;**
- 20 **trans-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3-fluorospiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;**
- cis-3-fluoro-1-(4-methylbenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;**
- 25 **trans-3-fluoro-1-(4-methylbenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;**
- cis-3-fluoro-1-(2-furylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'-(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;**
- 30



**trans-3-fluoro-1-(2-furylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-
amine trifluoroacetate;**

9

**cis-3-fluoro-1-(2-thienylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-
amine trifluoroacetate;**

**trans-3-fluoro-1-(2-thienylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-
amine trifluoroacetate;**

10

**cis-3,5'-difluoro-1-(2-thienylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-
amine trifluoroacetate;**

**trans-3,5'-difluoro-1-(2-thienylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-
4'-amine trifluoroacetate;**

15

**cis-3,5'-difluoro-1-(4-chlorobenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-
amine trifluoroacetate;**

**trans-3,5'-difluoro-1-(4-chlorobenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-
amine trifluoroacetate;**

20

**cis-3,5'-difluoro-1-(4-cyanobenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-
amine trifluoroacetate;**

25

**trans-3,5'-difluoro-1-(4-cyanobenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-
amine trifluoroacetate;**

30

**cis-3,5'-difluoro-1-(2-furylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-
amine trifluoroacetate;**



trans-3,5'-difluoro-1-(2-furylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

cis-3,5'-difluoro-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

trans-3,5'-difluoro-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

cis-3,5'-difluoro-1-(4-methylbenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

trans-3,5'-difluoro-1-(4-methylbenzoyl)-spiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

cis-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

(-)-(3S, 2'R)-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

(+)-(3R, 2'S)-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

trans-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

(-)-(3S, 2'S)-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

(+)-(3R, 2'R)-1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

cis-1-(4-chlorobenzoyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;

5 **trans-1-(4-chlorobenzoyl)-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine trifluoroacetate;**

benzyl cis-4'-amino- 3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-1-carboxylate;

10

benzyl trans-4'-amino-3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-1-carboxylate; and

cis- 3,5',8'-trifluorospiro[piperidine-4,2'(1'H)-quinazoline]-4'-amine.

15

8. A compound according to any one of claims 1-7 for use in therapy.

20 **9. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-7 as active ingredient, together with a pharmacologically and pharmaceutiically acceptable carrier.**

25 **10. Use of a compound according to any one of claims 1-7, for the manufacture of a medicament for use in the treatment of pain.**

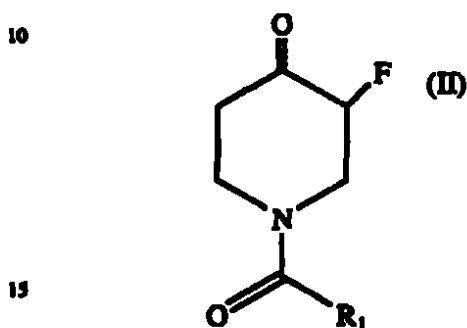
11. Use of a compound according to any one of claims 1-7, for the manufacture of a medicament for use in the treatment of inflammation.

~~48~~
145

12. A method of treating a patient for pain, comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1-7.

13. A method of treating a patient for inflammation, comprising administering to said patient an effective amount of a compound according to any one of claims 1-7.

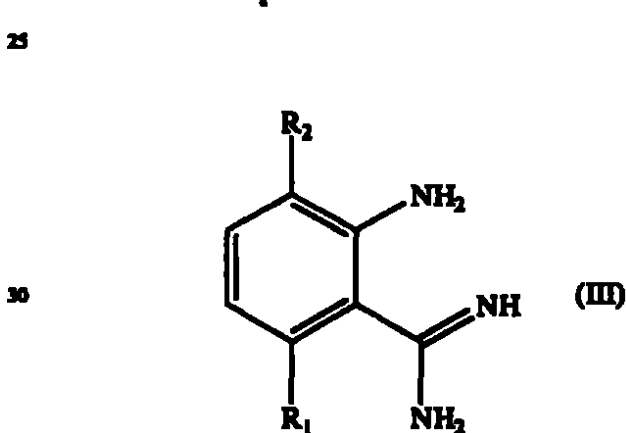
14. A process for preparing a 3-fluoropiperidine spirocycle, comprising reacting a compound of formula II:



wherein R_1 in formula II is selected from the group consisting of:

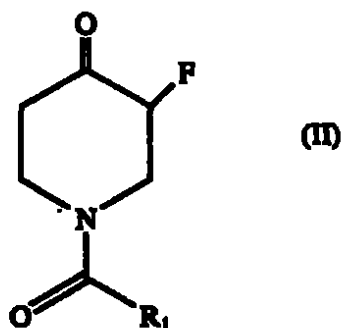
- (a) $-O-R_2$, wherein R_2 is a C_1-C_6 alkyl;
- (b) a C_6 aryl, optionally substituted with a group selected from CN, Cl, F, Br, methoxy, and C_1-C_3 alkyl; and
- (c) a five or six membered heterocyclic aryl having a heteroatom selected from the group consisting of: O, N, and S

with a compound of formula III:



wherein R_1 and R_2 in formula III are each independently either H or F.

15. A compound useful in the synthesis of 3-fluoropiperidine spirocycles, said compound
5 having a structure according to formula II:



wherein R_1 is selected from the group consisting of:

- (a) $-O-R_2$, wherein R_2 is a C_1-C_6 alkyl;
15 (b) a C_6 aryl, optionally substituted with a group selected from CN, Cl, F, Br, methoxy, and C_1-C_3 alkyl; and
(c) a five or six membered heterocyclic ring having a heteroatom selected from O, N, and S.

- 20 16. A compound according to claim 15, wherein said compound is selected from the group consisting of:

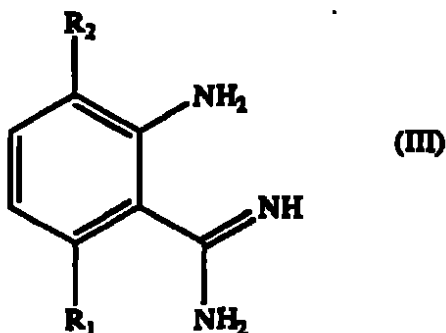
tert-butyl 3-fluoro-4-oxo-1-piperidinecarboxylate;

25 1-(4-cyanobenzoyl)-3-fluoro-4-piperidinone;

1-(4-chlorobenzoyl)-3-fluoro-4-piperidinone; and

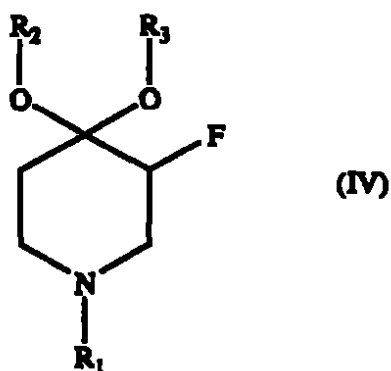
3-fluoro-1-(2-thienylcarbonyl)-4-piperidinone.

17. A compound according to formula III:



10 wherein R_1 and R_2 are each independently either H or F.

18. A process for preparing a 3-fluoropiperidine spirocycle, comprising reacting a compound of formula IV:



wherein:

a) R_1 is selected from the group consisting of:

H; and

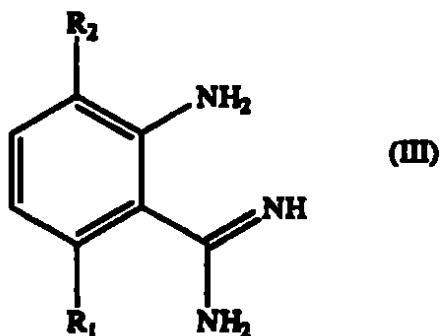
25 —C(=O)—X , wherein X is: O- R_4 and R_4 is a C_1 - C_6 alkylphenyl; a phenyl optionally substituted with a group selected from CN, Cl, F, Br, methoxy, and C_1 - C_3 alkyl; or a 5 or 6 membered heterocyclic ring containing a heteroatom selected from O, N, and S;

30 b) R_2 is a C_1 - C_6 alkyl; and

c) R_3 is a C_1 - C_6 alkyl.

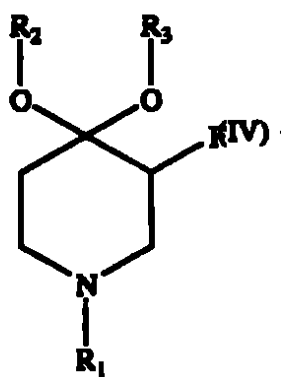
59

with a compound of formula III:



10 wherein R_1 and R_2 in formula III are each independently either H or F.

19. A compound according to formula IV:



wherein:

a) R_1 is selected from the group consisting of:

H; and

25 ---C(=O)---X , wherein X is: O- R_4 and R_4 is a C_1 - C_6 alkylphenyl; a phenyl optionally substituted with a group selected from CN, Cl, F, Br, methoxy, and C_1 - C_3 alkyl; or a 5 or 6 membered heterocyclic ring containing a heteroatom selected from O, N, and S;

b) R_2 is a C_1 - C_6 alkyl; and

c) R_3 is a C_1 - C_6 alkyl.

20. A compound according to claim 18, wherein said compound is selected from the group consisting of:

benzyl 3-fluoro-4,4-dimethoxy-1-piperidinecarboxylate;

5

3-fluoro-4,4-dimethoxypiperidine;

1-(4-chlorobenzoyl)-4,4-dimethoxy-3-fluoropiperidine;

10

1-(6-cyano-3-pyridylcarbonyl)-4,4-dimethoxy-3-fluoropiperidine;

4,4-dimethoxy-3-fluoro-1-(4-methylbenzoyl)piperidine;

4,4-dimethoxy-3-fluoro-1-(2-thienylcarbonyl)piperidine;

15

4,4-dimethoxy-3-fluoro-1-(4-methylbenzoyl)piperidine;

4,4-dimethoxy-3-fluoro-1-(2-furylcarbonyl)piperidine.

20150303

Abstract

The invention is directed to fluorinated piperidine spirocycles that can be used in the treatment of conditions caused, at least in part, by excessive levels of nitric oxide. The compounds act by inhibiting the inducible isoform of nitric oxide synthase. The invention encompasses methods for making the compounds and intermediate compounds used in such methods.

9
1
2
3
4
5
6
7
8
9

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

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 01010059 6226003 Folios: 101

Fecha (U.D.): 2011-02-13 15:34:42

Trámite : 642 PATENTES O 1 REGISTRO 411 PRESENTAC

Dependencia: 2000 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

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



153
152

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA

REFERENCIA:	Radicación No.	01-10859
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1002
	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 el documento que acredita la representación, debidamente otorgado, a quien adelanta la actuación administrativa. Adicionalmente, deberá presentar el certificado de existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

- 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. 26-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.

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